POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE :

TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE

Bernard COMBE
Professeur de Rhumatologie
Praticien Hospitalier
Service d'immuno-rhumatologie
Hôpital Lapeyronie ; CHU de Montpellier
34295 MONTPELLIER cedex 5

René-Marc FLIPO
Professeur de Rhumatologie
Praticien Hospitalier
Service de Rhumatologie
Hôpital R. Salengro, CHRU de Lille
59037 Lille cedex

Résumé

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué au cours de ces dernières années, du fait notamment de l'utilisation de nouveaux traitements dont les premiers biomédicaments que sont les inhibiteurs du TNF, mais également de nouveaux concepts. Parmi ceux-ci, on peut citer l'adoption de nouvelles approches diagnostiques, la nécessité d'une prise en charge extrêmement précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie, la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité clinique basé sur des indices objectifs et de la progression radiographique ou l'utilité de stratégies d'intensification thérapeutique. L'objectif est d'induire une rémission clinique et de prévenir la dégradation radiographique. De nombreuses données scientifiques ont soutenu ces concepts. Actuellement, il est nécessaire d'une part, d'identifier précocement les patients à risque d'évolution vers une PR sévère et d'autre part, de contrôler très étroitement, l'activité et l'évolution de la maladie. Ceci doit permettre d'appliquer aux patients les plus évolutifs, un traitement plus « intensif » dont l'introduction précoce possible d'une biothérapie et ce très précocement dans l'évolution de la maladie, afin de limiter la dégradation articulaire et le handicap fonctionnel ultérieur. La prise en charge multidisciplinaire reste néanmoins d'actualité et les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent des traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie sans oublier l'importance de l'éducation thérapeutique du patient.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite débutante, traitements de fond, anti-TNF, associations de traitements, biothérapies.

SOMMAIRE

I INTRODUCTION
II MOYENS DU TRAITEMENT
1) traitements médicamenteux
1-1 traitements symptomatiques
1-1-1 les antalgiques
1-1-2 les anti-inflammatoires non stéroïdiens
1-1-3 les glucocorticoïdes
1-2 traitements de fond « classiques »
1-2-1 Généralités
1-2-2 Méthotrexate
1-2-3 Léflunomide
1-2-4 sulfasalazine
1-2-5 Antipaludéens de synthèse
1-2-6 Sels d'or
1-2-7 D-pénicillamine et tiopronine
1-2-8 Minocycline
1-2-9 Ciclosporine
1-2-10 Autres médicaments immunosupresseurs
1-2-11 Associations de traitements de fond
1-3 traitements biologiques
1-3-1 les anti-TNF
1-3-1-1 TNF et PR
1-3-1-2 Les différents inhibiteurs de TNF
- Infliximab
- Adalimumab
- Certolizumab pegol
- Golimumab
- Etanercept
1-3-1-3 Les effets indésirables des traitements anti-TNF
- Les effets locaux
- Les effets généraux
- Infections
- Néoplasies
- Immunogénicité et auto immunité
- Risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive
- Autres effets indésirables
1-3-1-4 Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF dans la PR
1-3-1-5 Utilisation pratique et surveillance des traitements anti-TNF
1-3-2 Les autres traitements biologiques
1-3-2-1 L'anakinra
1-3-2-2 L'abatacept
1-3-2-3 Le rituximab et autres traitements antilymphocytaires B
1-3-2-4 Le tocilizumab
1-3-2-5 Autres molécules en développement
2) information du malade et éducation thérapeutique
3) traitements médicamenteux locaux
4) réadaptation fonctionnelle
- éducation du malade
- appareillage
- rééducation
5) traitement chirurgical
6) autres moyens thérapeutiques
- prise en charge psychologique
-diététique
III STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA PR
1) PR débutante
1-1 Nécessité d'un traitement précoce
1-2 Polyarthrite débutante
1-3 Effet d'un traitement « intensif » précoce

1-4 Quelle stratégie à l'échelon individuel ?

2) PR établie
3) Prise en charge des comorbidités

IV – LES RECOMMANDATIONS EULAR 2010

I INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours de ces 10 dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition d'outils médicamenteux plus performants et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux. Parmi les nouveaux outils, il faut citer des traitements de fond comme le léflunomide et l'optimisation de l'utilisation du méthotrexate (MTX) mais surtout la mise à disposition de biothérapies au premier rang desquelles se situent les anti-TNFα. Les nouveaux concepts ont comporté notamment la démonstration de la nécessité de l'instauration d'un traitement efficace le plus précocement possible, la démonstration de la supériorité des traitements « intensifs » précoces ou encore l'apport de la surveillance étroite de l'activité de la maladie afin de réadapter régulièrement la stratégie thérapeutique (1) : c'est le « tight control » des anglosaxons.

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont ainsi l'obtention de la rémission voire d'un faible niveau d'activité de la maladie, en contrôlant la douleur et l'inflammation articulaire, en prévenant ou limitant des lésions structurales articulaires, le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle. (2)

II. MOYENS DU TRAITEMENT

Les moyens thérapeutiques du malade utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information et l'éducation du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie.

La prise en charge sera multidisciplinaire et fera appel autour du rhumatologue en fonction de chaque patient, du stade évolutif et de la sévérité de la maladie, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins généralistes, médecins de rééducation fonctionnelle, chirurgiens orthopédistes, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues, assistantes sociales. (3)

1) Traitements médicamenteux.

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie. Ces derniers agissent toujours de manière plus ou moins différée, il est ainsi nécessaire de les associer à des thérapeutiques à visée symptomatique qui pourront être éventuellement arrêtées secondairement en fonction du résultat obtenu par les traitements de fonds. Les malades atteints de PR reçoivent souvent plusieurs médicaments ; il faut donc être vigilant sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

1-1 Traitements symptomatiques.

1-1-1 Les antalgiques.

Bien que l'on manque de données scientifiques (une évaluation de l'utilisation des antalgiques dans la PR a été effectuée par l'American Pain Society en 2002), ils sont volontiers utilisés dans le traitement de la PR. Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie maximale de 4 g/jour. S'il est insuffisant, on peut utiliser des antalgiques de palier 2. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés sauf en cas de phénomène aigus. Ils seront utilisés en cure courte.

On évitera les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) commercialisés à faible dose comme antalgique et en vente libre (ibuprofène, naproxène) car ceux-ci potentialiseraient les effets secondaires notamment digestifs et rénaux des AINS.

1-1-2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes. La toxicité des AINS est surtout digestive et la iatrogénie liée aux AINS (et aussi aux corticoïdes) intervient de manière non négligeable dans l'augmentation de la mortalité observée dans la PR.

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygenase (COX) de type 2 et ont montré leur capacité à réduire de 50 à 80 % le risque de complications digestives graves. (4, 5) Si la principale différence entre AINS et coxibs porte sur la tolérance digestive, les autres événements indésirables semblent globalement comparables entre les différents produits, qu'il s'agisse d'un AINS «classique» ou d'un coxib en particulier sur le plan rénal et cardiovasculaire. Une augmentation du risque thrombotique a été notée dans les études au long cours avec certains coxibs (6, 7) mais les données récentes indiquent qu'elle s'applique à l'ensemble des AINS qu'il s'agisse d'AINS «classiques non sélectifs» ou de coxibs (8). Il est donc recommandé d'être aujourd'hui particulièrement vigilant chez les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires à type d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et de limiter autant que possible la posologie et la durée des traitements.

1-1-3 Les glucocorticoïdes.

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années. L'action rapide et brillante des corticoïdes permet souvent de contrôler certaines situations difficiles (9). Jusqu'alors il avait été considéré que la corticothérapie avait un effet suspensif sur les symptômes mais qu'elle était sans action sur la destruction articulaire. Des travaux récents ont montré dans la PR récente qu'à faible dose une corticothérapie pouvait freiner la destruction ostéo-cartilagineuse (10-12). Cette notion qui semble surtout démontrée au début de la maladie reste néanmoins discutée (13).

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prednisone et de la prednisolone. La posologie qui est préconisée se situe généralement et initialement de l'ordre de 10 à 15 mg d'équivalent prednisone par jour, cette dose étant progressivement réduite jusqu'à obtention de la dose dite minimale efficace ; les posologies inférieures à 5 mg/j d'équivalent de prednisone pouvant être délétères d'où la notion actuelle de corticodépendance retenant des doses quotidiennes au long cours maximales de l'ordre de 0,1 à 0,15 mg/kg.. Cette corticothérapie même à faible dose nécessite un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/jour de prednisone, une prévention de l'ostéoporose cortico-induite après densitométrie osseuse par un bisphosphonate et une supplémentation vitamino-calcique. A noter que des travaux récents confortent le rôle potentiellement délétère de la corticothérapie au long cours dans la PR augmentant le risque d'accidents thrombotiques (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux).

La corticothérapie sous forme intraveineuse à fortes doses peut être utilisée dans des cas particuliers : poussée articulaire majeure de polyarthrite, complications viscérales et notamment vascularite. On utilise alors de la méthylprednisolone à une posologie variant de 100 mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite.

Dans le cadre des affections rhumatismales, l'EULAR a publié en 2010 dix recommandations concernant l'utilisation de la corticothérapie (Tableau 1).

1-2 Traitements de fond «classiques».

1-2-1 Généralités.

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-saxons utilisent le terme de DMARD pour « Disease Modifying Anti Rheumatic Drug ».

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de six mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments. Aucun critère clinique ou biologique ne permet aujourd'hui de prévoir la réponse d'un patient donné à l'un de ces traitements de fond ni de prédire la survenue des effets indésirables. Actuellement, l'évaluation clinique des traitements de fond de la PR est parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse (14 ; Tableau 2), soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (Disease Activity Score) (15 ; figure 1).

En pratique clinique, ces critères doivent également être utilisés pour juger chez un patient donné de la réponse thérapeutique. Actuellement, pour plus de commodité, on recommande d'utiliser la réponse selon le score EULAR DAS 28 (score DAS évalué sur 28 articulations).

L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR sera évaluée sur la maintenance thérapeutique, sur la survenue de rémission et sur l'effet structural.

L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts. (17, 18) Il est cependant souvent difficile de savoir si la rémission induite est due à l'évolution spontanée de la maladie ou au traitement mis en place. Cependant on a montré que chez les patients en rémission sous traitement, l'arrêt du traitement de fond entraînait une rechute chez 50 % d'entre eux au cours de l'année suivant l'arrêt (19, 20), on conseille généralement de n'arrêter un traitement de fond chez un patient en rémission, que si la rémission est complète et ancienne (plus d'un an) et si l'on a pu arrêter préalablement les traitements symptomatiques (corticoïdes, AINS).

L'effet à long terme se juge surtout sur l'effet structural c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la destruction ostéo-cartilagineuse. En dehors des traitements biologiques, seuls le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine ont montré de façon claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR par rapport à un placebo (21, 23). Rarement utilisée, la ciclosporine a également un effet structural probable (24). La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs. Les effets indésirables sont fréquents et imposent fréquemment l'arrêt du médicament. Ils sont heureusement rarement graves mais justifient une surveillance extrêmement précise à la fois clinique et biologique parfaitement codifiée. (Tableau 3)

1-2-2 Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial (2, 25, 26). Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®ou très prochainement de Imeth® dosé à 10 mg. Il existe également une forme injectable intramusculaire (Méthotrexate®, Ledertrexate®) et surtout sous-cutanée (Metoject®).

Mécanisme d'action.

Le MTX a de multiples mécanismes d'action (25). L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus anti-inflammatoire qu'immunodépresseur.

Le MTX agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire.

Métabolisme.

La biodisponibilité moyenne du MTX varie de 45 à 80 % ; elle n'est pas influencée par l'alimentation, les variations intra-individuelles de la biodisponibilité restent modestes. Le MTX est lié pour 35 à 50 % dans le sang à l'albumine. En cas d'hypo-albuminémie, ce qui est fréquent au cours des PR sévères, le taux de MTX libre peut être anormalement élevé. Le MTX s'accumule de façon plus importante dans le rein, le foie et les poumons, la peau et les cellules intestinales. Sa concentration dans le liquide synovial est la même que celle dans le sérum, elle est 10 fois plus grande dans la synoviale rhumatoïde et l'os cortical ou spongieux que dans le plasma (2, 25). Le métabolisme du MTX dépend de la dose. Dans le cas de la PR où les doses sont faibles, peu de métabolites du MTX sont retrouvés dans le plasma. La majeure partie de la dose est excrétée telle quelle dans les urines au cours des 24 premières heures après l'administration (27). Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7-OH-MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps, notamment dans les hépatocytes et les cellules intestinales. Ceci peut expliquer des effets toxiques retardés survenant même après l'interruption du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. Aussi, toute altération de la fonction rénale peut retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques (28). L'excrétion du MTX est également biliaire (10 à 30 %), avec un cycle entéro-hépatique et fécal (4 à 6 %). Le MTX est retrouvé dans la salive et dans le lait. Il ne semble pas exister de corrélation entre la pharmacocinétique du MTX, son effet clinique et les éventuels effets secondaires.

Efficacité dans la PR

L'efficacité clinique du MTX a été démontrée au cours de nombreuses études contrôlées en double aveugle contre placebo et au cours d'études comparatives avec le léflunomide, l'azathioprine, les sels d'or, la ciclosporine ou la pénicillamine (26). Ces travaux ont été menés au cours de PR établies évoluant depuis plusieurs années. Récemment, des études dans la PR récente ont été menées comparativement à un anti-TNFα (etanercept, infliximab, adalumimab) ou autres biomédicaments (rituximab, abatacept, tocilizumab) ont montré une efficacité clinique après un an et deux ans du même ordre que celle obtenue avec les anti-TNF en monothérapie bien que d'obtention moins rapide (29, 30). Les anti-TNF gardent néanmoins un avantage net sur le contrôle de la progression structurale.

La posologie recommandée en France est en moyenne de 15 mg par semaine. Une réunion nationale d'experts en 2005 retenait une posologie initiale conseillée du MTX dans la PR au minimum de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie et le terrain du patient. En 2007, les recommandations de l'HAS proposait de débuter à la dose de 10 mg/semaine et d'augmenter cette posologie jusqu'à 20 voire 25 mg par semaine (en fonction du poids et de la tolérance), chez les sujets insuffisamment répondeurs. A la lumière d'études de stratégie plus récentes dont les études BeSt et CAMERA, on peut aujourd'hui envisager de débuter à des posologies plus élevées de l'ordre de 15 mg/s et surtout d'augmenter jusqu'à 25 voire 30 mg/semaine. Les mêmes doses peuvent être proposées par voie sous-cutanée avec parfois une meilleure efficacité surtout aux doses supérieures et des effets indésirables notamment digestifs différents. Le pourcentage de malade répondant au MTX varie de 50 à 60 %. L'efficacité du produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines. La réponse

maximale survient en général dans les 3 à 6 premiers mois. Une rémission selon les critères de l'ACR est rapportée dans15 à 20 % des cas.

L'arrêt du MTX s'accompagne souvent d'un rebond précoce de la PR 4 semaines plus tard. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution favorable des indices fonctionnels et de qualité de vie. Plusieurs études ont démontré la possibilité de réduire les corticoïdes de 30,2 à 65 % de la dose initiale. Le pourcentage de malades pouvant interrompre la corticothérapie varie de 12,6 à 33,3 % (2, 25).

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR a été démontré au cours d'études récentes et principalement lors des études de développement du léflunomide et versus placebo (21, 23). Il s'agit d'un ralentissement de la progression radiographique et non d'un arrêt comme ceci peut être observé au cours des traitements anti-TNF. N'oublions pas toutefois qu'environ un malade sur deux n'a aucune progression radiologique significative sous MTX et avec des reculs de 1 à 2 ans.

Le MTX est actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec une biothérapie (31).

Effets secondaires. (Tableau 4)

La fréquence des effets indésirables liés au MTX est élevée, variant de 37,1 à 96 %, certains malades pouvant avoir plusieurs effets secondaires cliniques ou biologiques survenant en majorité pendant la première année du traitement. Ils sont le plus souvent bénins, les seuls incidents potentiellement graves étant respiratoires ou hématologiques, plus rarement hépatiques. La toxicité constitue la première cause d'arrêt du traitement : 10,3 à 31 % des cas.

Effets indésirables digestifs

Ce sont les effets secondaires les plus fréquents: 17,8 à 62 % des cas. Particulièrement fréquente après administration orale du MTX, l'intolérance digestive peut disparaître après administration de la même dose par voie parentérale. Il s'agit de nausées, de vomissements, d'une dyspepsie, d'anorexie, parfois de diarrhée ou de douleurs abdominales. Ces troubles sont dans l'ensemble, bénins et nécessitent rarement l'interruption du traitement. On les contrôle en réduisant la dose du MTX ou en passant par voie intramusculaire. L'adjonction préconisée à titre systématique d'acide folique à faible dose, (Speciafoldine® 5 mg) en évitant le jour de la prise, est le plus souvent efficace. Une stomatite est fréquente mais elle impose rarement l'arrêt du traitement.

Effets indésirables hépatiques.

L'hépatotoxicité du MTX est démontrée en cancérologie où les posologies utilisées sont fortes. L'incidence des maladies hépatiques sévères observées chez des patients atteints de PR et traités par MTX reste faible. Le MTX induit essentiellement des cytolyses hépatiques (16). Les études histologiques ont montré une augmentation de la fréquence des fibroses hépatiques habituellement bénignes sous traitement prolongé par MTX. Une classification des anomalies histologiques sous MTX a été proposée par l'American College of Hepatology.

L'étude de 719 PR traitées par MTX rapportées dans la littérature (32) objective une fibrose de type IIIa chez 14,3 % des malades, IIIb chez 0,85 % et une cirrhose dans deux cas, soit 0,21 % des observations. Ces anomalies sont notées pour une dose totale de MTX supérieure à 1,3 g, atteignant jusqu'à 10 g.

Quelques cas de maladies hépatiques symptomatiques et évolutives ou de cirrhoses ont été rapportés sous MTX. Plusieurs facteurs indépendants pourraient être prédictifs de l'évolution possible vers une cirrhose : l'âge avancé lors de la première utilisation du MTX (supérieur à 60 ans), la durée totale du traitement et l'existence d'une insuffisance rénale. Les modalités de prise du produit facilitent aussi l'hépatotoxicité, notamment les prises multiples comme cela était antérieurement conseillé pour le psoriasis.

L'augmentation des transaminases est fréquente : 12,7 à 48 % des cas. Elle est dose-dépendante. On ne retient son caractère pathologique que si les transaminases sont supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Une élévation des transaminases est responsable de l'arrêt du traitement dans 5 % des cas. La corrélation entre l'élévation des transaminases et les anomalies histologiques hépatiques est discutée.
En pratique, une augmentation des transaminases à plus de trois fois la normale nécessite l'interruption au moins transitoire du traitement. Dans la majorité des cas le traitement peut être repris dès normalisation. Malgré l'hépatotoxicité potentielle du MTX, une biopsie hépatique systématique n'est pas conseillée. Elle doit être réalisée chez des patients traités par MTX avec succès mais ayant de façon persistante une augmentation des transaminases ou une hypoalbuminémie. En cas de positivité des sérologies VHC ou VHB, un avis auprès d'un hépatologue est nécessaire pour apprécier l'activité et l'évolutivité de la maladie et le bénéfice/risque de l'introduction du MTX.

Effets secondaires hématologiques.

Ils sont observés dans 3 à 5 % des cas : il s'agit d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie, plus rarement d'une pancytopénie. Ces accidents hématologiques peuvent survenir à tout moment, y compris dès la première prise de MTX. Ils sont plus fréquents chez les sujets de plus de 65 ans ayant une insuffisance rénale ou si certains produits comme le triméthoprime sulfaméthoxazole sont associés. L'insuffisance rénale joue un rôle particulièrement important en augmentant le taux sérique du MTX (28) et à cause d'une inhibition de la sécrétion tubulaire due à la prise de certains médicaments et notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Effets secondaires respiratoires.

La toxicité pulmonaire constitue l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante observée dans les premières études dans 2,2 à 7,7 % des cas. Des décès ont été rapportés. Cette pneumopathie se traduit par une toux sèche, une dyspnée et de la fièvre d'apparition rapide. Le bilan radiographique montre un syndrome interstitiel bilatéral qui est précisé par un scanner thoracique en coupes fines. Le lavage broncho-alvéolaire est indispensable. Il montre une alvéolite lymphocytaire avec prédominance de lymphocytes T CD4 et surtout il permet d'éliminer une surinfection bactérienne ou à germes opportunistes (liquide renfermant une majorité de polynucléaires). Le traitement de la pneumopathie induite par le MTX comporte, outre l'arrêt définitif du MTX, une corticothérapie massive sous forme de bolus intraveineux. En raison de la sévérité potentielle de cet accident, il est indispensable d'informer aussi complètement que possible le malade et le médecin car un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique rapide sont nécessaires. De plus il faut avant tout traitement par MTX faire une radiographie pulmonaire et ne pas retenir l'indication chez des patients à risque, notamment ceux qui ont une insuffisance respiratoire sévère.

Effets secondaires infectieux.

La fréquence exacte des complications infectieuses liées au MTX est difficile à affirmer. Cependant elle est augmentée, variant de 4,6 à 11,6 %. Certaines infections virales et notamment les zonas sont particulièrement fréquentes. On observe aussi des infections banales mais également à germes opportunistes comme Pneumocystis, Aspergillus, Cryptococcus ou Nocardia, éventuellement cytomegalovirus. Des résultats contradictoires ont été publiés à propos du risque infectieux post-opératoire éventuel induit par le MTX en chirurgie orthopédique. L'expérience montre qu'il n'est plus aujourd'hui nécessaire d'interrompre le produit lorsqu'un geste de chirurgie orthopédique est programmé.

Le MTX est tératogène

Toute grossesse doit strictement être évitée pendant le traitement. Une contraception efficace est donc indispensable. Le MTX ne provoque pas de stérilité.
Une grossesse normale peut survenir 15 jours après l'arrêt du traitement (Recommandations – CRAT 2009). Le MTX passant dans le lait, l'allaitement ne doit pas être envisagé. Chez l'homme, à fortes doses, le MTX peut induire une oligospermie réversible.

Effets oncogènes

Le MTX n'induit pas de néoplasie solide. On sait que le risque d'apparition de lymphopathies malignes et notamment de lymphomes non hodgkiniens est accru chez les patients atteints de PR. Plus d'une centaine de cas de lymphomes non hodgkiniens apparus au cours de PR traitées par MTX ont été rapportés. Il s'agit essentiellement de lymphome B semblant proches de ceux observés chez les immunodéprimés notamment au cours des traitements par ciclosporine, chez les sujets transplantés. Le virus Epstein-Barr pourrait jouer un rôle puisque la sérologie est positive environ 1 fois sur 2. Une étude rétrospective française sous l'égide du CRI a permis d'étudier 25 lymphomes survenus chez des patients atteints de PR traités par MTX (34) ; 18 fois, il s'agissait d'un lymphome non hodgkinien et 7 fois d'une maladie de hodgkin. En comparant par rapport à la de PR non traitée par MTX, seule l'incidence des maladies de Hodgkin apparaît plus élevée. Certains de ces lymphomes régressent spontanément à l'arrêt du traitement.

Autres effets secondaires.

D'autres effets indésirables ont été rapportés : rash cutané, alopécie partielle régressant généralement à l'arrêt du MTX ou à l'adjonction d'acide folique, manifestations osseuses à type de fractures, rares troubles neurosensoriels ou sexuels Le MTX semble agir sur les ostéoblastes immatures et ses effets indésirables osseux restent controversés chez l'adulte. Le MTX peut déterminer des manifestations extra-articulaires et notamment une nodulose rhumatoïde dans 5,8 à 11 % des cas ou aggraver une nodulose préexistante (35). Ce sont généralement des nodules de petite taille d'apparition rapide, siégeant de préférence sur les doigts parfois associés à des lésions de vascularite.

Mode d'emploi, surveillance.

Certaines contre-indications absolues doivent être respectées : insuffisance rénale chronique ou aiguë, alcoolisme, hépatopathie chronique, état infectieux chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise, anomalie hématologique à type d'hypoplasie, de thrombopénie ou d'anémie, grossesse. Certaines contre-indications sont relatives et sont laissées à l'appréciation du clinicien qui mettra en balance les risques possibles du traitement et l'efficacité attendue : il s'agit de l'obésité, du diabète sucré, d'un ulcère gastrique évolutif et de certaines maladies respiratoires à type de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire.

Il faut être prudent chez les sujets ayant passé 70 ans. Dans ces cas, le traitement peut être envisagé à condition que l'état rénal (clairance de la créatinine) soit satisfaisant. La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire. L'exploration fonctionnelle respiratoire avec DLCO peut être utile comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (analyse comparative en cas d'accident respiratoire secondaire). Le bilan biologique de départ comporte un hémogramme complet avec numération des plaquettes, une détermination des transaminases, de la créatininémie avec calcul de la clairance. Lors du premier bilan, il est souhaitable de réaliser une sérologie des hépatites B et C et un dosage de l'albuminémie. La surveillance du traitement est clinique et biologique. Le patient doit être parfaitement informé oralement et si possible par écrit des risques potentiels du traitement et notamment de l'effet secondaire respiratoire. Un bilan biologique tous les

mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines est conseillé. Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par MTX dans la PR sont l'hémogramme, les transaminases et la créatininémie (rencontres d'experts – Chantilly – Juin 2005).
Le MTX est volontiers initié dans le traitement de la PR par voie orale. Il peut aussi être administré par voie parentérale et notamment sous-cutanée en particulier en cas de réponse insuffisante sous forme orale, de doute quant à l'observance du traitement par voie orale, de recours aux posologies élevées (potentielle meilleure biodisponibilité pour les posologies $\geq$ 15 mg) et/ou en présence d'effets indésirables notamment digestifs mineurs.

Interactions médicamenteuses

Certaines interactions médicamenteuses ont été rapportées chez les patients recevant du MTX. (Tableau 5).L'association MTX-AINS était classiquement contre-indiquée, cependant des études pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre le MTX à faible dose utilisé dans la PR et différents AINS (36). Il est donc possible d'utiliser un AINS ou un coxib en association au MTX.

L'addition d'acide folique au MTX peut être utile pour lutter contre certains effets secondaires liés aux propriétés antifoliques de la drogue, comme la stomatite, l'alopécie, l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases ou la cytopénie. Une diminution des paramètres pharmacocinétiques a cependant été notée lors de cette association (37) pouvant faire craindre une diminution d'efficacité. Il est le plus souvent recommandé d'utiliser systématiquement l'association acide folique-MTX, On propose l'acide folique (Speciafoldine® 5 mg) en une prise par jour, 1 à 4 fois par semaine le plus souvent à posologie hebdomadaire équivalente à celle du MTX. Bien qu'il n'y ait pas d'argument scientifique, il est généralement recommandé d'éviter la prise d'acide folique le même jour que le MTX. L'acide folinique (Lederfoline®) est à réserver à certains effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques.

1-2-3 Le léflunomide

Le léflunomide (Arava®) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable au MTX et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication.

Mécanismes d'action

Le léflunomide est un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, le A 77 1726. Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-dehydrogénase, une enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide, et, en particulier, des lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. Les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule (38).

Métabolisme

La demi-vie du métabolite actif est longue, de l'ordre de 15 et 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. Le léflunomide persiste pendant environ deux ans dans l'organisme car la molécule est réabsorbée dans un cycle entéro-hépatique. La réabsorption peut être interrompue par l'utilisation de cholestyramine ou de charbon activé. L'activité de la molécule est proportionnelle à sa concentration sérique à l'équilibre. Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de léflunomide, cette concentration est atteinte en deux mois à trois mois. Lors de sa commercialisation, une dose de charge (100 mg/j pendant 3 jours) permettait d'obtenir plus rapidement la dose efficace.

L'efficacité du léflunomide dans la polyarthrite rhumatoïde:

L'efficacité du léflunomide dans la polyarthrite a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées, versus placebo (39, 40). L'efficacité de la molécule apparaît globalement comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine.

L'efficacité se traduit par une diminution significative des paramètres d'activité de la maladie et des indices fonctionnels. L'efficacité du traitement sur la progression des lésions radiologiques a également été bien démontrée dans des études contrôlées contre placebo de six à douze mois (22, 23). L'efficacité du léflunomide a été observée chez les polyarthrites d'apparition récente ou tardive (40).

Le taux de maintenance du léflunomide dans la PR a été comparé au MTX et aucune différence significative entre les deux molécules, n'a été rapportée à deux ans, avec 85 % de patients sous léflunomide et 79 % sous MTX (23). Pendant plus de 4 ans (4,6 ans en moyenne), 214 polyarthrites rhumatoïdes traitées par léflunomide ont été suivies. Le léflunomide a été continué chez plus de 75 % des patients, avec une fréquence de répondeurs ACR 20, 50 et 70 à 4 ans de respectivement 69,2%, 43 % et 19,6 % (42). Dans ce travail, 4,2 % des patients ont arrêté le traitement pour inefficacité et 9,3 % pour effets indésirables. La progression radiologique après 5 ans de traitement par léflunomide était également diminuée de façon significative par rapport à celle observée avant le traitement chez 128 patients (43)

Les effets secondaires:

Dans les premières études cliniques qui ont conduit à la commercialisation de la molécule, la fréquence des arrêts pour inefficacité ou intolérance était globalement identique à celle des traitements comparateurs utilisés, la sulfasalazine et le MTX (44). Les effets indésirables surviennent le plus souvent dans les six premiers mois et semblent favorisés par l'utilisation de la dose de charge (45). Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs, avec en particulier, des diarrhées, qui apparaissent chez environ 17 % des patients, le plus souvent dans les trois premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, ces diarrhées s'améliorent spontanément ou sous traitement symptomatique. Leur mécanisme reste mal connu, mais pourrait être secondaire à l'action de la molécule sur le cycle cellulaire de l'épithélium gastro-intestinal (46). Des pertes de poids peuvent survenir, associées ou non aux troubles digestifs. La cause de cette perte de poids n'est pas connue. Une hypertension artérielle a été observée chez environ 10 % des patients. Il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une hypertension artérielle latente, ou plus rarement (2 à 5 % des cas) d'une HTA d'apparition récente, et dont les mécanismes restent inconnus. Une alopécie réversible ou des manifestations cutanées à type de rash sont fréquentes, observées chez environ 10 % des patients. Les atteintes cutanées sont le plus souvent modérées, et réversibles. La fréquence des infections sous léflunomide reste faible, identique à celle observée chez les patients sous placebo. Aucune augmentation du risque opératoire liée à des complications infectieuses n'a été rapportée avec le léflunomide.

Dans les études cliniques, 18 à 28 % des patients ont présenté une cytolyse hépatique, le plus souvent modérée. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la normale était observée chez 4 % des patients (15).

A partir de 2001, des cytolyses hépatiques sévères ont été rapportées, avec quelques rares cas de nécroses hépato-cellulaires, dont 15 cas mortels (47). Ces observations ont conduit les autorités de santé nord-américaines à une analyse spécifique de la tolérance hépatique du léflunomide (mais aussi du méthotrexate et du TNFα...) et son imputabilité n'a pu être démontrée (46, 48). Néanmoins, la toxicité hépatique de la molécule apparaît favorisée par les co-médications et les pathologies hépatiques associées. Les hépatites sous léflunomide apparaissent chez environ 2 à 4 % des patients. L'élévation des transaminases est le plus souvent modérée, inférieure à 3 fois la fois la normale, et elle est réversible avec une diminution voire un arrêt du

traitement. La fréquence des hépatites cytolytiques graves est en fait faible, estimée à 14 pour 100 000 patients-année et celle des hospitalisations pour hépatite cytolytique sévère est estimée à 0,02% des patients traités. La fréquence des hépatites cytolytiques semble diminuer avec une surveillance biologique adaptée.

Des pancytopénies, des neuropathies périphériques, des vascularites ont été décrites mais restent rares. Des pneumopathies interstitielles et un lupus cutané induit ont également été rarement observés.

La molécule est tératogène. L'utilisation du léflunomide oblige à l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme. Un désir de grossesse nécessite d'attendre deux ans l'élimination de la molécule, ou plus, plus simplement, de réaliser une procédure de wash-out par la cholestyramine (8 g x 3/jour x 11 jours). La molécule ne semble pas diminuer la fertilité.

Mode d'emploi, surveillance :

La posologie habituelle est de 20 mg/j. Le traitement d'attaque de 100 mg/j pendant trois jours, qui était initialement recommandé, ne doit plus être proposé en raison de fréquents effets indésirables sans gain démontré d'efficacité (49). L'utilisation d'une dose de 10 mg/jour peut être parfois proposée notamment devant la survenue d'effets indésirables peu sévères ou chez un sujet en rémission.

Une surveillance clinique (pression artérielle) régulière et de l'hémogramme-plaquettes et des transaminases tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les 2 mois en moyenne est recommandée.

Si les recommandations d'utilisation du léflunomide ne conseillent pas l'association avec d'autres traitements de fond, les travaux actuels montrent que le léflunomide peut être, associé à différentes molécules (MTX, sulfasalazine, anti-TNF,rituximab et tocilizumab), avec une surveillance clinique et biologique attentive (49, 50).

1-2-4 La sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. Cette molécule très ancienne, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® a surtout été utilisée dans le traitement des entérocolopathies inflammatoires et a déjà été testée il y a de très nombreuses années avec succès dans la PR. Ce n'est que depuis le début des années 80 que, par analogie avec son effet dans les entérocolopathies inflammatoires, la sulfasalazine a été évaluée avec succès dans la PR puis dans les spondylarthropathies.

Mécanisme d'action.

Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu. C'est la sulfapyridine qui est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires.

Métabolisme

Après administration orale, la sulfasalazine est absorbée par l'intestin grêle à raison de 10 à 30 %. Elle est scindée par les bactéries coliques en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et est éliminée dans les urines après avoir subi une acétylation hépatique. Chez les acétyleurs lents, la demi-vie de la molécule est allongée. L'acide 5-aminosalicylique a une action essentiellement digestive. Il est éliminé dans les selles.

L'efficacité dans la PR

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide (41, 51). Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois. Si l'effet clinique à 1 an paraît globalement comparable à ce qui est

constaté avec le MTX et le léflunomide, il y a fréquemment avec la sulfasalazine un échappement thérapeutique expliquant notamment le taux de maintien thérapeutique faible, de 51% à 1 an et de moins de 20% à 5 ans. Par contre, l'effet sur la progression radiographique a été démontré notamment au cours d'une étude versus placebo et léflunomide (22, 52).

Effets secondaires

Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Apparaissant le plus souvent pendant la première année, ils sont à l'origine d'un arrêt de la sulfasalazine dans 25 à 37 % des cas. Les plus fréquents sont des effets secondaires digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois de vertiges ou de céphalées. Ils régressent après une diminution de la posologie. Une intolérance cutanée est rapportée dans 5 % des cas : prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell. Une leucopénie est observée chez 5 % des cas. Une agranulocytose a été rapportée dans 0,4 % des cas ; les thrombocytopénies sont rares, de même que la macrocytose qui est liée à l'effet antifolique de ce produit. Une hémolyse peut être observée, surtout chez des patients ayant un déficit en glucose 6-phospho-dishydrogénase. D'autres effets secondaires ont été rapportés : hépatite parfois sévère (en général il s'agit d'une cytolyse ou d'une cholestase modérée), pneumopathie grave à éosinophiles ou de type alvéolite fibrosante, apparition d'anticorps antinucléaires, anti-ADN voire exceptionnels lupus induits, et oligospermie. Cette dernière est fréquente (70 % des cas) et régresse à l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité à type d'éruptions cutanées, de fièvre avec éosinophilie sont possibles jusqu'à de véritables et parfois sévères DRESS syndrome.

Mode d'emploi, surveillance.

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2ème semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants. Il n'y a pas de recommandation précise concernant les modalités de surveillance clinique et biologique de la sulfasalazine dans la PR. La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes tous les mois jusqu'au 6ème mois, puis de manière plus espacée par la suite.

1-2-5 Les antipaludéens de synthèse (APS).

Les APS ont été utilisés depuis longtemps dans la PR comme dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la maladie lupique ou d'autres connectivites. On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour). Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés.

Mécanisme d'action.

Le mode d'action des APS reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres. De plus ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont de plus un effet immunosuppresseur. En effet la chloroquine peut inhiber in vitro les réponses lymphocytaires aux mitogènes. L'action des APS rejoint donc celle des sels d'or car elle semble intéresser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés.

Efficacité

L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées (53). Une méta analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés.

L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives (52).

Effets secondaires.

Dans l'ensemble les APS sont bien tolérés (2). Des effets indésirables mineurs nécessitant, rarement, l'interruption du traitement sont notés dans 10 à 20 % des cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash divers), nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles).

Lorsque le traitement est prolongé on peut observer des troubles cutanés : coloration brunâtre des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage et du lit des ongles. Une alopécie discrète est possible. Les effets indésirables neurologiques sont exceptionnels. Il s'agit de neuromyopathies lentement progressives, s'accompagnant d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux avec, à la biopsie musculaire, un aspect vacuolaire des fibres musculaires évocateur. Cette neuromyopathie régresse à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables hématologiques sont rares : leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique.

Les complications oculaires des APS constituent le seul effet indésirable préoccupant. Les troubles de l'accommodation dûs à la neurotoxicité du produit sur les corps ciliaires s'observent à fortes doses et sont complètement réversibles, de même que les dépôts cornéens. Ces effets indésirables ne constituent pas des contre-indications à la poursuite du traitement mais une simple adaptation. En revanche, la rétinopathie liée aux APS peut entraîner une baisse ou une perte définitive de la vision, en fait exceptionnelle, depuis l'instauration d'une surveillance ophtalmologique régulière et l'utilisation de plus faibles posologies. La rétinopathie liée aux APS est en effet dose-dépendante et également liée à l'âge. L'atteinte de la rétine et de la macula peut être sévère et définitive. La rétinopathie peut apparaître sans manifestation fonctionnelle, ce qui explique la nécessité de bilans ophtalmologiques répétés. Cependant certains signes subjectifs comme une difficulté à lire ou surtout une anomalie de la vision des couleurs notamment du rouge, peuvent être des symptômes révélateurs. Au fond d'œil, la macula est anormale : il s'agit de modifications pigmentaires sous forme de fines granulations, constituant parfois l'aspect en « œil de bison » évocateur (54).

Mode d'emploi, surveillance.

Il faut prévoir un examen ophtalmologique avant de débuter le traitement par APS. Il est recommandé classiquement d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les 6 à 18 mois selon la présence ou non de facteurs de risque (champ visuel central automatisé et vision des couleurs éventuellement électro-rétinogramme). Si le sujet est jeune et la posologie inférieure ou égale à 6 mg/kg/jour d'hydroxychloroquine, cette surveillance semble pouvoir être espacée (54).

1-2-6 Les sels d'or

Jusqu'au milieu des années 80 et l'avènement du MTX, les sels d'or injectables ont été le traitement de référence de la PR (2). La mise à la disposition de produits plus efficaces et mieux tolérés rend compte de leur

utilisation devenue rare aujourd'hui, réservée à certains cas particuliers par exemple lorsque les autres traitements sont contre-indiqués. En France le produit utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30 % d'or (Allochrysine®). L'aurothiomalate de sodium ou myocrysine (contenant 50 % d'or) est commercialisé en Grande-Bretagne, au Canada et aux Etats-Unis. Un sel d'or oral, l'auranofin a également été commercialisé (Ridauran®), la posologie conseillée étant de 6mg par jour soit 2 comprimés.

L'efficacité clinique limitée et les effets secondaires supérieurs aux sels d'or injectables n'ont jamais justifié l'utilisation pratique de ce produit. D'utilisation empirique, le mécanisme d'action des sels d'or n'a jamais été clairement montré.

Efficacité

L'efficacité des sels d'or essentiellement empirique au début a ensuite été démontrée par des études contrôlées. La réponse thérapeutique est cependant tardive, rarement avant 3 à 4 mois de traitement. Le maintien thérapeutique est relativement faible surtout du fait de la fréquence des effets secondaires, et inférieur à 20% à 2 et 5 ans. Si des rémissions sous sels d'or ont été décrites par contre les sels d'or, même si certaines études le suggèrent, n'ont jamais bien montré leur capacité à réduire la progression radiographique de la PR.

Effets secondaires.

Les effets secondaires des sels d'or constituent un facteur limitant de leur utilisation. Ils sont fréquents (environ 1/3 des cas) mais rarement graves (2, 3). Ils justifient l'arrêt du traitement plus d'une fois sur deux. Ils sont, aux faibles doses utilisées, plutôt de cause immuno-allergique que toxique.

Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents (environ 60 %). Révélés par un prurit persistant, ce sont des éruptions maculeuses ou papuleuses diverses, parfois diffuses. Le lichen aurique est rare mais rebelle. L'érythrodermie aurique généralisée constitue un accident cutané grave. Certaines dermites sont exfoliatrices, bulleuses ou peuvent ressembler à un psoriasis. Lorsque les traitements sont très prolongés, une coloration grise ardoisée de la peau (chrysiase ou chrysocyanose) peut s'observer. Elle n'entraîne aucun trouble. Une stomatite est observée dans 7,5 à 13,4 % des cas. Elle peut être associée à une éruption cutanée. Elle est souvent très douloureuse, invalidante et persistante. Des effets secondaires rénaux sont notés dans 10 à 20 % des cas. Il s'agit d'une protéinurie, parfois importante, constituant un véritable syndrome néphrotique. La biopsie rénale montre qu'il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, plus rarement mésangiale ou à lésions glomérulaires minimes. Parfois ce sont des tubulopathies isolées. Le pronostic est favorable, la guérison de l'atteinte rénale survenant sans séquelle après l'arrêt du traitement en quelques mois à un an. En pratique, l'apparition d'une protéinurie persistante sous sels d'or nécessite impérativement l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables hématologiques sont classiques sous sels d'or : l'éosinophilie n'est pas exceptionnelle (5 % des cas) et précède parfois les intolérances cutanéo-muqueuses. L'agranulocytose et la thrombocytopénie sont rares. Quelques cas d'aplasie médullaire, parfois mortels, ont été publiés. D'autres effets secondaires plus rares mais parfois graves ont été décrits tels que l'atteinte pulmonaire. Elle se traduit par des bronchiolites oblitérantes ou par une fibrose interstitielle diffuse d'apparition parfois très brutale. Les hépatites liées aux sels d'or sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cholestatique. Une entérocolite a été décrite, pouvant aboutir à une véritable desquamation de l'ensemble du côlon.

Exceptionnellement des complications neurologiques à type de polynévrite ou de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique ou une chorée fibrillaire de Morvan ont été signalées. Ces incidents régressent à l'arrêt du traitement. Des dépôts auriques cornéens sont observés chez pratiquement tous les patients. Ils sont asymptomatiques. La tératogénicité des sels d'or a été démontrée chez l'animal. Chez l'homme, quelques cas de

malformation fœtale ont été rapportés mais aussi de nombreuses grossesses normales. Cependant les sels d'or traversant la barrière foeto-placentaire et étant retrouvés dans le lait maternel, ils sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Mode d'emploi, surveillance.

Les modalités d'utilisation des sels d'or reposent sur l'empirisme. En pratique, aujourd'hui, l'Allochrysine® est utilisé chez l'adulte à raison d'une injection la 1ère semaine de 0,05 g, puis une injection hebdomadaire de 0,10 g, pour atteindre une dose totale de 2 à 3 cg/kg, soit pour un adulte de 60 kg environ 1,20 à 1,80 g. Certains préconisent de rester à la posologie de 0,05 g par injection et d'atteindre une dose totale plus faible de l'ordre de 1 g. Lorsque le résultat clinique est obtenu, une chrysothérapie d'entretien est réalisée par 0,05 ou 0,10 g d'Allochrysine® toutes les 3 à 4 semaines. Certaines contre-indications de la chrysothérapie doivent être respectées : néphropathies, troubles de la crase sanguine, dermatose évolutive, maladie lupique, grossesse, allaitement. La surveillance du traitement par les sels d'or est clinique et biologique : recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection, contrôle de l'hémogramme complet avec plaquettes au minimum une fois par mois au début...

1-2-7 La D-pénicillamine et la tiopronine.

La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®) sont des dérivés sulfhydrylés. Ils ont été utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990 et ne sont plus actuellement que très rarement prescrits dans la PR en raison notamment de la fréquence de leurs effets secondaires et leur absence d'efficacité structurale démontrée (2, 3). La DP se prescrit habituellement à 600mg par jour (2 comprimés) et la tiopronine à 1g par jour (4 comprimés) voire 1.5 g (6 comprimés). L'efficacité clinique pour ces deux produits a été démontrée dans des études contrôlées contre placebo. L'effet thérapeutique est retardé n'apparaissant qu'après 3 à 6 mois de traitement. La maintenance thérapeutique est relativement faible de l'ordre de 50% à 1 an et moins de 20% à 5 ans. Ces médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité sur la progression radiologique de la PR.

Les effets secondaires sont fréquents. Ils apparaissent surtout dans les 18 premiers mois de traitement. Ils comportent des effets cutanés ou muqueux (prurit, rashs, toxidermie, alopécie), des effets digestifs (dyspepsie, nausée, agueusie, stomatite), des effets rénaux se manifestant par une protéinurie voire un syndrome néphrotique en rapport histologiquement avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Plus rarement, il s'agit d'accidents hématologiques rares mais graves (leucopénie, thrombopénie, aplasie médullaire), de complications respiratoires à type surtout de bronchiolite oblitérante particulièrement grave ou encore d'effet secondaire hépatique (hépatite cholestatique).

Ces dérivés sulfhydrylés peuvent induire certaines maladies auto-immunes pouvant être très sévères. Il peut s'agir d'une myasthénie, d'un pemphigus, d'un syndrome de Goodpasture, de polymyosite, de lupus induit ou plus simplement d'anticorps antinucléaires voire d'une biologie lupique. Une surveillance clinique et biologique est indispensable.

1-2-8 Minocycline

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, dont l'efficacité dans la PR a été évaluée initialement dans deux études ouvertes, puis dans trois essais thérapeutiques randomisés contre placebo avec analyse en intention de traitement. La minocycline à la dose de 200 mg/jour a une efficacité confirmée mais modeste sur les paramètres cliniques usuels. Deux études ne montrent pas d'effet structural potentiel de la minocycline. Un essai thérapeutique récent a été réalisé avec comme comparateur actif l'hydroxychloroquine.

Avec un recul de deux ans, cette étude montre sur les deux critères principaux de jugement (pourcentage de répondeurs à 2 ans ACR 50 % et dose moyenne de corticoïdes), qu'il existe une différence significative en faveur de la minocycline (60 % de répondeurs ACR 50 versus 33 % sous hydroxychloroquine – p = 0,04).

1-2-9 La ciclosporine.

La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) est le premier médicament a avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interferon γ…).

La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale.

La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo (55). Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR (24).

Les effets indésirables sont fréquents notamment sur le plan rénal et justifient une surveillance stricte de la fonction rénale et de la pression artérielle. En dehors de la l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont : l'hyper trichose dose dépendante, une neuro-toxicité, une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. Le risque de lymphome pour les patients atteints de PR serait faible ou nul.

1-2-10 Autres médicaments immunosuppresseurs.

L'azathioprine (Imurel®) est prescrite à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour.

Des agents alkylants tels que le cyclophosphamide (Endoxan®) le sont à la posologie de 750 mg/m^2 en perfusion I.V. ou le chloraminophène (Chlorambucil®) à la posologie de 0.1 à 0.2 mg/kg/jour par voie orale (2, 56). Ces médicaments sont essentiellement réservés actuellement aux manifestations extra-articulaires de la PR réfractaire aux autres traitements. Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique stricte en raison notamment des risques hématologiques infectieux sévères voire du risque oncogène pour les agents alkylants.

1-2-11 Associations de traitements de fond.

Les associations de traitements de fond ont été proposées pour améliorer l'efficacité des monothérapies notamment en cas de réponse partielle. La tolérance de ces associations a paru satisfaisante par contre les résultats sont apparus initialement décevants quant à l'efficacité. (57)

Certaines études comparatives ont cependant rapporté l'intérêt des associations MTX-ciclosporine, MTX-léflunomide, MTX-imurel ou MTX-sulfasalazine-hydroxychloroquine dans les PR établies (24, 58). Dans la PR débutante, alors que l'association MTX-sulfasalazine ne paraissait pas probante par rapport à une monothérapie, l'association MTX-sulfasalazine et corticoïdes ($\pm$ hydroxychloroquine) a montré dans des études prospectives contrôlées une supériorité sur les données cliniques et surtout radiographiques par rapport à une monothérapie avec une tolérance satisfaisante. (12, 59-62) Enfin récemment, l'association MTX-léflunomide s'est avérée significativement supérieure à la monothérapie chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX ou insuffisamment répondeur au léflunomide (49, 63-65) De même, il est parfaitement démontré actuellement que l'addition d'un traitement de fond, notamment le MTX, a un traitement biologique est supérieur à la biothérapie utilisée en monothérapie sur l'efficacité clinique à 1 an ou 2 ans, sur l'induction de remissions et aussi sur le contrôle de la progression radiographique (30, 66). Le MTX apparaît comme le médicament d'ancrage pour toutes ces associations thérapeutiques qui sont actuellement considérées globalement d'efficacité supérieure aux monothérapies. (31) Le léflunomide a également été associé aux différents biomédicaments notamment anti-

TNFα, rituximab et tocilizumab (50) ; la tolérance et l'efficacité apparaissant similaire à l'association MTX-biothérapie.

1-3 Traitements biologiques

Au cours des vingt dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées (67). A partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du TNFα ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique importante.

1-3-1 Les anti-TNFα.

1-3-1-1 TNFα et PR.

Le TNFα (Tumor Necrosis Factor α) fait partie au même titre que l'interleukine 1 (IL1), l'IL 6, ou l'IL 18, des cytokines à action pro-inflammatoire. Les cellules sécrétrices du TNFα sont surtout les macrophages, mais également les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, voire les lymphocytes B ou T. L'action biologique du TNFα et l'activation de la cellule cible nécessite la liaison de la cytokine avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75. Ces récepteurs membranaires existent également à l'état soluble et sont actuellement considérés comme des inhibiteurs naturels du TNFα dont ils peuvent diminuer la biodisponibilité en se complexant avec lui (68). Le TNFα joue un rôle important pour le développement du système immunitaire, l'organisation morphologique de la rate et des ganglions lymphatiques et la régulation lymphocytaire T et B. Il joue un rôle dans la prévention des infections et a de multiples propriétés immunomodulantes et pro inflammatoires. C'est un médiateur précoce de l'inflammation avec des effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles. Ainsi, le TNFα augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, stimule l'angiogenèse et a une action pro coagulante, en diminuant la thrombomoduline. Il active les lymphocytes T, les neutrophiles et les macrophages. Il induit la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes. A ce niveau, il favorise dans l'articulation, la constitution du pannus synovial et la sécrétion par ces cellules d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. Il peut agir également sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. Le TNFα induit également la synthèse d'autres cytokines proinflammatoires, notamment l'IL1, l'IL6, le GMCSF, l'IL8. Il agit en synergie avec l'IL1 sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire. Le TNFα peut également induire la synthèse de chemokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique ou les ions superoxydes. A l'état physiologique, le TNFα est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNFα qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL4, l'IL10, l'IL13. Une rupture de la balance de cet équilibre peut induire des processus pathologiques. A travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et anti-tumorale, l'hématopoïèse, l'apoptose.

Les mécanismes physiopathologiques de la PR sont complexes (67). On peut schématiquement distinguer 3 phases, une phase d'initiation où interviennent notamment des facteurs d'environnement et l'activation du système immunitaire, une phase de recrutement et d'inflammation débutant par une néo-angiogenèse, le recrutement et l'activation de lymphocytes T, de macrophages et probablement d'autres cellules présentatrices d'antigènes, conduisant notamment à un déséquilibre dans l'équilibre des cytokines et à un excès

de cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNFα, l'IL1, l'IL6, l'IL8, l'IL18 (1). Ceci a pour conséquence le développement de l'inflammation et de la synovite rhumatoïde et peut induire une troisième phase qui est celle de la prolifération synoviale et de la destruction cartilagineuse et osseuse.
Celle-ci fait toute la caractéristique de la PR et met en jeu d'autres processus tels qu'une diminution de l'apoptose synoviale, la production de métalloprotéases, l'activation de voies de signalisation intracellulaire, l'activation du système RANK-RANK-ligand conduisant à l'ostéolyse. Le rôle majeur du TNFα dans la PR a été d'abord démontré dans des modèles in-vitro et dans des modèles animaux (69) amenant l'équipe de Maini à Londres, à utiliser en 1993, un anticorps monoclonal anti- TNFα chez l'homme (70).

1-3-1-2 Les différents inhibiteurs du TNFα.

De nombreuses molécules sont capables de moduler de manière non spécifique le TNFα, telles que la thalidomide, la pentoxifylline, voire les corticoïdes ou le MTX. Les développements thérapeutiques actuels utilisent cependant des molécules spécifiques qui sont soit des anticorps monoclonaux anti-TNFα, soit des récepteurs solubles de la cytokine (tableau 6).

► *L'infliximab (Remicade®)*

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps chimérique anti-TNFα, IgG1 qui a une forte affinité pour le TNFα trimérique et dont la demi-vie est de 8-9.5 jours. L'infliximab est actuellement indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active, lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée et chez les patients ayant une PR active, sévère et évolutive de l'adulte, non précédemment traitée par le MTX ni les autres DMARDs. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le MTX.

Dans la PR, les excellents résultats cliniques et biologiques de la première étude ouverte testée chez l'homme et réalisée chez 20 patients atteints de PR, suivis ensuite pendant 8 semaines, ont été confirmés par d'autres travaux effectués en double aveugle contre placebo (71). Les posologies initiales étaient comprises entre 1 et 10 mg/kg d'anticorps CA2. Les résultats cliniques ont été spectaculaires, avec un pourcentage de répondeurs, compris entre 44 et 79 % selon la posologie, dans le groupe infliximab, alors qu'il y avait moins de 10 % de répondeurs dans le groupe placebo. Le délai d'amélioration clinique a varié selon la dose entre 2 et 8 semaines.

Cependant, la durée de l'effet thérapeutique a diminué au fil du temps, en rapport avec l'apparition d'anticorps dirigés contre l'anticorps monoclonal (ACA). Cet inconvénient a pu être prévenu par l'association à l'infliximab de MTX à faible posologie (7,5 à 10 mg/sem).

L'étude ATTRACT (Anti-TNF-Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) a démontré l'efficacité clinique et radiographique de l'infliximab en association avec le MTX dans le traitement de la PR (72, 73). Cette étude de phase III randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, a été effectuée chez des patients atteints de PR, insuffisamment améliorés par le MTX. Quatre cent vingt huit patients ont été inclus et on été divisés en 5 groupes : un groupe a reçu du MTX associé à un placebo, les 4 autres groupes ont reçu l'association MTX-infliximab, à une dose de 3 ou de 10 mg/kg ; après les 3 premières perfusions d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, deux groupes ont reçu une des doses toutes les 4 semaines et les deux autres groupes toutes les 8 semaines. L'efficacité de l'association MTX-infliximab a été nettement démontrée par rapport au MTX seul, avec une réponse clinique très rapide, observée dès la deuxième semaine, augmentant jusqu'à la sixième semaine et un peu moins par la suite. Au bout d'un an de traitement, 42 à 59 % des malades recevant l'infliximab associé au MTX étaient considérés comme répondeurs aux critères ACR 20 versus 17 % des patients dans le

groupe MTX seul. Des résultats aussi spectaculaires étaient obtenus si l'on adoptait les critères ACR 50 ou 70 avec à un an, 33 % et 18 % respectivement de répondeurs dans le groupe infliximab versus 9 et 3 % dans le groupe MTX seul.
Il n'a pas été observé de différences significatives en termes de réponse clinique entre les différents groupes infliximab, néanmoins, le groupe recevant 3 kg/kg toutes les 8 semaines a semblé avoir des résultats légèrement inférieurs aux autres groupes. Parallèlement à l'amélioration des différents critères cliniques, il a été noté une amélioration biologique très rapide avec notamment une normalisation de la CRP dans les groupes infliximab dès la deuxième semaine, une amélioration fonctionnelle mesurée par le score HAQ, et enfin et surtout, une efficacité radiologique démontrée à 1 an. L'évaluation radiologique dans cette étude ATTRACT a été réalisée par le score de Sharp modifié par van der Heijde. Chez les patients traités par MTX seul, le score radiographique total augmentait en moyenne de 6.97 (médiane 4.0), alors que la variation dans les différents groupes infliximab était en moyenne de 0.55 (médiane 0,0). Ce ralentissement très significatif de la destruction articulaire a été identique dans les 4 groupes infliximab et intéressait aussi bien le score d'érosions, que le score de pincements articulaires sur les mains et les pieds. Cette étude ATTRACT indique donc qu'un traitement par infliximab pendant un an pourrait stabiliser complètement la progression des lésions radiographiques sur les mains et les pieds.

L'étude ASPIRE concerne des PR récentes, évoluant depuis plus de 3 mois et moins de 3 ans (durée d'évolution moyenne de 6 mois). Cette étude a comparé l'infliximab à 3 ou 6 mg/kg associé à du MTX avec du MTX seul (74). Les patients n'avaient jamais reçu de MTX et avaient une PR active avec au moins un critère de sévérité (facteur rhumatoïde positif, érosion radiographique, CRP élevée). L'amélioration clinique a été significative voire supérieure dans les groupes infliximab à un an que ce soit en terme d'ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 par rapport au groupe recevant du MTX seul.

Une amélioration similaire a été notée sur le score fonctionnel (HAQ) dans les groupes infliximab. Surtout au cours de l'année de traitement, il n'y a pas eu de progression significative, dans les groupes infliximab, de la progression radiographique évaluée par le score de SHARP modifié alors que les patients du groupe MTX avaient une progression radiographique linéaire. La différence de progression radiographique dans tous les groupes infliximab et MTX était la plus nette chez ceux qui avaient les PR les plus actives (CRP élevée) ou les plus sévères (score radiographique élevé au début de l'étude).

► *L'adalimumab (Humira®)*

L'adalimumab ou anticorps monoclonal D2E7 (Humira®) est totalement humanisé. Ce produit d'une demie-vie de 14 jours est utilisé en injection sous-cutanée (40 mg toutes les 2 semaines) en association au MTX ou en monothérapie. L'adalimumab est indiqué chez les patients ayant une PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le MTX est inadéquate. Dans un 2ème temps, l'adalimumab a obtenu une extension d'indication pour le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX (étude PREMIER). L'adalimumab a fait l'objet d'un large développement clinique dans la PR comportant des études de phase deux en monothérapie ou en association au MTX et 4 études pivots de phase 3 comportant une étude en monothérapie, 2 études en association avec le MTX chez les répondeurs partiels au MTX et 1 étude d'association avec différents traitements de fond. Plus récemment a été réalisée une étude dans les PR récentes naïves de MTX et un observatoire, étude en pratique quotidienne sur 5 ans (étude ReACT et ReAlise).

L'étude ARMADA (75) a évalué le D2E7 chez 271 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX à une dose de 12.5 à 25 mg par semaine. Cette étude en double aveugle sur 24 semaines a comporté 4 groupes : un groupe placebo et 3 groupes D2E7 administré toutes les deux semaines, à la posologie de 20, 40 ou 80 mg en sous cutané. Au terme de l'étude, 47 %, 65 % et 65 % des patients sont répondeurs ACR 20 % aux posologies de 20, 40 et 80 mg de D2E7 respectivement, contre 14 % dans le groupe placebo. Dans le groupe 40

mg, 53 et 26 % des patients sont répondeurs ACR 50 ou 70 contre respectivement 8 et 4 % dans le groupe placebo. La réponse clinique dans le groupe anti-TNF a été rapide dès la deuxième injection. On observe également une amélioration du score HAQ, à 24 semaines significativement meilleure que dans le groupe placebo. Une amélioration biologique parallèle aux critères cliniques a été constatée.

L'étude STAR a confirmé l'efficacité de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines par rapport au placebo chez des patients recevant différents traitements de fond dont le MTX, le léflunomide mais également la sulfasalazine ou les antipaludéens de synthèse (76). Il n'a pas été dans cette étude noté de différence en termes d'efficacité ou de tolérance lors de l'association avec le MTX ou avec un autre traitement de fond. L'inhibition de la progression radiographique a été clairement démontrée lors d'une étude d'un an (étude DE 019) (77) comparant l'adalimumab 40mg toutes les 2 semaines au placebo chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX et qui gardaient le MTX pendant la durée de l'étude. Les patients recevant l'association l'adalimumab-MTX n'avaient pas de progression significative pendant l'année de l'étude alors qu'il y avait une progression linéaire chez ceux recevant le MTX associé au placebo.

Récemment l'étude PREMIER d'une durée de deux ans a été réalisée chez des patients atteints de PR récentes (ancienneté moyenne 0,7 ans) n'ayant jamais reçu de MTX et ayant au moins un facteur potentiel de sévérité (facteur rhumatoïde ou érosion radiographique)(30). 799 patients ont été randomisés pour recevoir soit adalimumab 40mg toutes les deux semaines associé à du MTX soit de l'adalimumab seul soit du MTX seul. Au bout de 1 et 2 ans d'évaluation, il n'y a pas eu de différence significative sur la réponse clinique entre les deux groupes recevant un traitement en monothérapie par contre l'association adalimumab-MTX a été significativement supérieure en terme de pourcentage de patients obtenant une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70. Il y a eu également significativement plus de rémissions à 1 an et 2 ans (respectivement 43 et 49%) dans le groupe association par rapport aux patients recevant une des 2 monothérapies. L'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans les deux groupes adalimumab par rapport au MTX et significativement plus nette dans le groupe association. C'est avec cette étude que l'adalimumab a obtenu une extension d'indication dans le traitement précoce de la PR active et évolutive chez des patients naïfs de MTX.

► *Le certolizumab pegol (Cimzia®)*

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNFα. Il neutralise de manière sélective le TNF et l'absence de région Fc rend compte d'une non fixation du complément et de l'absence de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. La pégylation (polyethylene glycol) permet notamment d'augmenter la demi-vie (environ 2 semaines) tout en améliorant la stabilité du produit et sa solubilité en milieu aqueux.

Le certolizumab pegol est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) y compris le MTX est inadéquate. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.

La dose initiale recommandée est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivies d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines. Trois études pivots ont été rapportées. L'étude RAPID-1 a comparé le CZP avec MTX au MTX seul chez des patients insuffisamment contrôlés par le traitement de fond conventionnel. 982 patients ont été inclus avec obtention à la semaine 24 d'un taux de répondeurs ACR20 de 58,8 % dans le bras CZP 200 mg + MTX versus 13,6 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). Cette étude RAPID-1 a démontré par ailleurs l'efficacité structurale du produit avec, à 1 an, une progression moyenne du score de Sharp total de $0,4 \pm 5,7$ dans le bras CZP 200 mg + MTX versus $2,8 \pm 7,8$ dans le bras placebo + MTX ($p < 0,001$).

L'étude RAPID-2 a été conduite chez 619 patients ; 57,3 % des patients CZP 200 mg + MTX obtenant une réponse ACR20 à la semaine 24 versus 8,7 % dans le bras MTX + placebo ($p < 0,001$).

L'étude FAST4WARD a concerné 220 patients traités par CZP 400 mg toutes les 4 semaines versus placebo ; les taux de répondeurs ACR20 à la semaine 24 étant respectivement de 45,5 % versus 9,3 % ($p < 0,001$).

Les données disponibles montrent en règle l'obtention d'une réponse clinique dès les 12 premières semaines de traitement. Quant au profil de tolérance, il apparaît tout à fait comparable à celui des autres agents anti-TNFα. Au 31 Août 2007, 2 367 patients ont été traités par CZP, soit une exposition de 4 065 patient-années. Toutes doses, le taux d'infections sévères rapporté pour 100 patient-années est de 5,3 (4,6 – 6,0). 30 patients ont eu 32 effets indésirables liés à une tuberculose pulmonaire (29 cas étant survenus dans des pays à haute prévalence de tuberculose latente). A noter une fréquence particulièrement faible de douleurs au point d'injection (de l'ordre de 2 à 3 %) ; faible taux d'origine probablement multifactorielle dont l'absence d'activation et de dégranulation mastocytaire.

► *Le golimumab (Simponi®)*

Le golimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre le TNFα. Il fait actuellement l'objet d'un programme de développement dans la PR mais aussi dans les spondylarthropathies (spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique). L'une des particularités du golimumab est la possibilité de son administration soit sous forme sous-cutanée, soit sous forme intraveineuse.

Dans un 1er temps, le golimumab devrait être disponible sous forme sous-cutanée à raison d'une injection à 50 mg toutes les 4 semaines.

Dans la PR, le programme de développement repose sur les études GO-LIVE, GO-FORWARD et l'étude GO-BEFORE. L'étude GO-BEFORE a été conduite chez des patients naïfs de MTX. 160 ont été randomisés dans le bras MTX + placebo, 159 dans le bras golimumab 100 mg + placebo, 159 dans le bras golimumab 50 mg + MTX et 159 dans le bras golimumab 100 mg + MTX. Les taux de réponse ACR20 sont comparables à 1 an avec respectivement des chiffres de 63,1 %, 65,4 %, 68,6 % et 70,4 %. Les résultats ont été présentés à 2 ans avec des taux de réponse ACR20 de 68,1 %, 56 %, 69,8 %, 73 %. La combinaison golimumab 50 et MTX nous donne à 2 ans 54,1 % de patients en rémission.

L'étude GO-LIVE a été conduite chez 643 PR actives malgré le MTX prescrit à la dose d'au moins 15 mg/semaine depuis au moins 3 mois. 129 ont été randomisés dans le bras MTX + placebo alors que les autres ont reçu du golimumab sous forme de perfusions intraveineuses à la dose soit de 2 mg/kg soit de 4 mg/kg en association au MTX. A la semaine 48, il était prévu que les patients rentrent dans une phase d'extension en ouvert avec relai par 50 mg de golimumab en sous-cutané toutes les 4 semaines. A la semaine 24, les taux de répondeurs ACR20 sous golimumab 2 mg/kg sont de 68,3 % ; chiffre de 62,5 % dans le bras dosé à 4 mg/kg. Les auteurs ont montré lors du congrès EULAR 2010 que le résultat obtenu après traitement par voie IV restait 9 fois/10 maintenu après les 6 mois de sous-cutané.

L'étude GO-FORWARD concerne des patients en échec au MTX traités par golimumab 100mg toutes les 4 semaines en monothérapie, ou aux doses de 50 et 100 mg en association au MTX.

► *L'etanercept (Enbrel®)*

Les deux récepteurs solubles du TNFα, p55 et p75 ont été utilisés en thérapeutique. Le lenercept (récepteur soluble p55) a vu son développement arrêté précocement, et le PEG sTNR-RI (onercept) (p55 également) n'a pas été développé dans la PR.

L'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion comportant d'une part, un fragment FC d'une IgG humaine et d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNFα, sa demi-vie est de 70 heures. Il est utilisé en une injection sous cutanée à 50 mg par semaine, en monothérapie ou en association au MTX. Il est indiqué chez les patients ayant une PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y

compris le MTX et chez ceux ayant une PR sévère active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX. Plusieurs études contrôlées ont démontré l'efficacité clinique de l'etanercept dans la PR, globalement comparable à ce qui a été observé avec les autres anti-TNF (29, 79, 80).

Ainsi, dans une étude de doses versus placebo, sur 180 patients, Moreland et coll. (79) ont obtenu au bout de 3 mois de traitement, à la posologie maximale de 16 mg/kg, 75 % de patients répondeurs ACR 20 et 57 % de patients répondeurs ACR 50 versus respectivement 14 et 7 % dans le groupe placebo. Le résultat clinique est précoce et observé dès la fin de la deuxième semaine, il augmente jusqu'au troisième mois et se maintient par la suite, puisque dans un suivi en ouvert de cette même étude, a été observée avec un recul de 2 ans, une maintenance thérapeutique de 79 %. Dans une étude contrôlée versus MTX (ERA) chez des PR récentes sur 1 an, l'etanercept s'est révélé plus rapidement efficace sur les critères de réponse classique de la PR que le MTX (29). Dans la même étude, les auteurs ont montré une efficacité radiographique avec au bout d'un an, une diminution du nombre d'érosions chez les patients traités par etanercept par rapport à ceux traités par MTX (81). Très récemment, les résultats de cette étude ont été publiés avec un recul de 5 ans, témoignant du taux de maintien thérapeutique de l'etanercept.

L'étude intitulée COMET (COmbination of Methotrexate and Etanercept in Early rheumatoid arthritis Trial) a été construite sur une période de 2 ans. Les auteurs ont retenu 2 critères principaux dont la rémission qui constitue aujourd'hui un objectif thérapeutique clé et ici défini par le score DAS28 à 1 an. Le 2ème critère principal est la progression sur le plan structural évaluée par le score Sharp-VDH total.

Il s'agit de patients en règle non préalablement traités ni par MTX ni par anti-TNFα. 268 vont être randomisés dans le bras MTX monothérapie à la dose initiale de 7,5 mg/s (dose maximale de 20 mg/s dès la semaine 8). 274 vont être traités par la combinaison MTX et etanercept à la dose de 50 mg/semaine.

A l'inclusion, la maladie évolue en moyenne depuis près de 9 mois. Le DAS28 moyen est de 6,5 $\pm$ 1,0. A 1 an, l'analyse en ITT nous donne 50 % de sujets en rémission dans le bras combinaison versus 28 % dans le bras MTX seul ($p < 0,0001$). Sur le plan radiographique, 75 % des patients n'ont aucune progression sur le plan structural dans le bras combinaison versus 54 % dans le bras MTX. L'étude COMET a fait l'objet de résultats avec un recul de 5 ans, et récemment une étude post-hoc a analysé les résultats en fonction de l'instauration plus ou moins précoce du traitement ; 112 PR évoluaient ainsi depuis moins de 4 mois et ont été comparés à 305 PR récentes évoluant depuis plus de 4 mois. A 1 an, le taux de rémission DAS28 est de 69,8 % dans le bras combinaison pour les PR traitées très précocement contre 47,8 % dans le bras combinaison mais pour des PR évoluant depuis plus de 4 mois (les chiffres étant respectivement de 34,7 % et 31,8 % dans le groupe MTX).

Chez les patients insuffisamment améliorés par le MTX pendant au moins 6 mois, une étude randomisée a été conduite versus placebo et a montré au bout de 6 mois, que 71 % des patients recevant l'association etanercept-MTX, étaient répondeurs ACR 20 contre 27 % chez ceux recevant l'association MTX-placebo (80). L'étude TEMPO est une étude d'un an, poursuivie jusqu'à 3 ans, portant chez 682 patients atteints de PR active et ayant comparé l'effet de l'etanercept associé au MTX versus l'etanercept seul ou le MTX seul (66). Si l'etanercept, utilisé en monothérapie, a été plus rapidement efficace que le MTX seul, après 6 mois et 1 an de traitement, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en monothérapie. Par contre lorsque l'etanercept était associé au MTX, il y avait tout au long du suivi de 2 ans une différence d'efficacité significativement supérieure par rapport aux patients traités dans les deux groupes en monothérapie que ce soit en terme de pourcentage de patients répondeurs ACR20, ACR50 ou ACR70 ou sur le critère d'activité DAS. Dans cette étude, le pourcentage de patients en rémission à un an était de 35 % dans le groupe association plus du double de ce qui a été retrouvé dans les 2 groupes en monothérapie. Enfin l'effet sur la progression radiographique était spectaculaire sous etanercept puisqu'il n'y avait pas de progression significative lorsque l'etanercept était utilisé en monothérapie ou en association MTX et dans ce dernier groupe, il y avait même une tendance à une progression « négative » faisant actuellement parler d'une possibilité de réparation radiographique sous anti-TNF.

La dernière étude contrôlée réalisée avec l'etanercept et intitulée « ADORE » a évalué, chez des malades répondeurs partiels au MTX, le passage à une simple monothérapie par etanercept versus la combinaison de l'etanercept au MTX. Les premiers résultats ne montrent pas de différence significative sur le plan clinique entre les deux bras.

L'étude intitulée JESMER repose initialement sur le même schéma que l'étude ADORE mais en associant par ailleurs une étude sur le plan structural. Les résultats ont été présentés avec 1 et 2 ans de recul. A 2 ans, les résultats sont favorables au bras combinant MTX et etanercept avec 58,9 % de bons répondeurs EULAR versus 30,4 % dans le bras etanercept seul ($p < 0,0001$). Sur le plan structural, le résultat là encore est favorable à la combinaison même si la différence n'est pas statistiquement significative : progression moyenne du score total de Sharp de +1,2 dans le bras combinaison versus +6,6 dans le bras etanercept seul ($p = 0,09$).

1-3-1-3 Les effets indésirables des traitements anti-TNF.

La tolérance des anti-TNFα est analysée maintenant depuis une dizaine d'années. Nous disposons d'une part des essais contrôlés randomisés et de leurs phases d'extension et, d'autre part, d'importantes données issues de la pratique quotidienne et colligées dans le cadre de registres régionaux ou nationaux à l'image du registre britannique de la BSR, des registres suédois de type ARTIS ou SSATG, , allemand (RABBIT), espagnol (BIOBADASER), ou nord-américains (RADIUS, CORRONA).

► *Les effets locaux.*

Les réactions locales concernent tous les anti-TNF administrés par voie sous cutanée. Elles sont fréquentes (10 à 50 %). Elles se traduisent par des douleurs, un prurit, une rougeur voire un hématome au point d'injection. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament. La fréquence des douleurs au point d'injection apparaît très inférieure sous certolizumab pegol. Divers mécanismes sont évoqués dont l'effet de la pégylation sur l'absence d'activation et de dégranulation des mastocytes.

► *Les effets généraux.*

Ces effets généraux se voient essentiellement avec l'infliximab, au moment ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion. Ces effets ont été observés chez 19 % des patients traités par infliximab au cours des études versus 8 % chez les patients traités par placebo. Il peut s'agir de céphalées, de fièvre, de frissons, de nausées, de réactions vagales, de prurit, d'urticaire, de réactions cardio-pulmonaires. Ces manifestations surviennent le plus souvent lors de l'une des trois premières perfusions. Elles imposent rarement l'arrêt du traitement.

Des réactions d'hypersensibilité retardée survenant 3 à 12 jours après la perfusion ont été observées dans une étude clinique chez des patients atteints d'une maladie de Crohn, après une période de 2 à 4 ans, sans traitement par infliximab.

► *Infections.*

Le TNFα joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux. Les complications infectieuses représentent une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par traitement anti-TNF. L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments du bilan pré-thérapeutique et de surveillance des anti-TNF et peut également représenter un facteur limitant de leur utilisation. Dans la plupart des études, il n'a pas été montré d'augmentation significative de la fréquence des infections ou de la fréquence des infections sévères dans les groupes traités par médicaments anti-TNF, comparativement aux groupes contrôles (73, 75, 80). Cependant, il convient de rester très vigilant sur le risque de complications infectieuses car si leurs fréquences semblent relativement faibles, lorsqu'elles surviennent, elles peuvent être

particulièrement sévères pouvant même mettre en jeu le pronostic vital. Aujourd'hui on retient volontiers un risque d'infections sévères sous anti-TNFα rapporté pour 100 patient-années de l'ordre de 4 à 5. Ces accidents infectieux surviennent volontiers au cours des 3 à 6 premiers mois de traitement et s'associent d'abord et avant tout à la fragilité des patients traités et l'importance des comorbidités. Il faut craindre surtout le risque de complications bactériennes graves, et notamment pulmonaires mais il peut s'agir d'infections virales (en particulier à virus du groupe Herpès) ou mycosiques sévères ou encore d'infections opportunistes.

Ainsi, on a mis l'accent sur le risque de réactivation tuberculeuse chez les patients atteints de PR, traités par anti-TNF (82). Ceci a été initialement décrit chez les patients traités par infliximab mais a maintenant été rapporté avec tous les anti-TNF y compris avec l'etanercept, pour lequel la survenue de tuberculose est cependant nettement plus rare (2 à 4 fois) qu'avec les anticorps monoclonaux. L'observatoire français RATIO et les données du registre de la BSR ont confirmé l'existence d'un risque de réactivation tuberculeuse statistiquement très inférieur sous etanercept comparativement aux anticorps monoclonaux. Ces tuberculoses peuvent être particulièrement sévères et de diagnostic difficile avec notamment une plus grande fréquence des formes extra-pulmonaires (plus de 50% des cas).

Ces tuberculoses seraient plus fréquentes en Europe de l'Est et semblent apparaître précocement particulièrement avec infliximab (72% des cas dans les 3 premières perfusions, 94 % des cas dans les 6 premières). Cette rapidité d'apparition est moins nette avec l'etanercept. Cette différence associée à la fréquence moindre des tuberculoses sous ce dernier produit pourrait être le reflet d'un effet différent des 2 médicaments sur la production d'interféron γ et sur les monocytes-macrophages, l'anticorps entraînant une lyse de ces cellules, complément dépendante, après fixation sur le TNF et le récepteur soluble n'ayant pas cet effet. Des recommandations internationales (83) et en France les recommandations de l'AFSSAPS ont inclus le dépistage de la tuberculose dans le bilan pré-thérapeutique (84). Une étude espagnole également récente (84 bis) montre depuis le dépistage systématique, une réduction de 80 % de l'incidence des tuberculoses sous anti-TNF dans la PR avec un taux actuellement comparable à celui des PR non traitées par anti-TNF (0.09 cas pour 100 patients versus 0.564 avant le dépistage). Ce bilan comporte notamment la recherche par l'interrogatoire de tout antécédent susceptible de correspondre à une tuberculose ancienne pouvant avoir été non ou mal traitée, la réalisation systématique d'une radiographie de thorax et d'une intradermo-réaction à la tuberculine. Si l'un de ces trois éléments est positif dont une intradermo-réaction $\geq$ 5 mm, le diagnostic de tuberculose latente est probable et il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux (en France, rifampicine-isonazide pour une durée minimum de trois mois ou isoniazide seul pendant 9 mois). Le traitement anti-TNF ne doit être débuté qu'au minimum trois semaines après le début des antituberculeux. Les tests de production d'interféron γ (Quantiferon – TB gold ou T-SPOT TB) permettraient un dépistage beaucoup plus spécifique de toute infection tuberculeuse latente. Dans les populations vaccinées notamment par le BCG, ces tests pourraient conduire à un moindre recours à une antibioprophylaxie. Une importante étude multicentrique française a été conduite pour valider l'intérêt de ces tests (étude ETAT). Les premiers résultats seront présentés en fin d'année 2010 lors des congrès ACR et de la SFR.

► *Néoplasies.*

Le TNFα ayant un rôle dans la surveillance anti-tumorale, on pouvait craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes lymphoprolifératifs. Concernant les cancers solides, les données sont assez rassurantes puisque après quelques années d'utilisation, aucune étude n'a permis de démontrer formellement le risque d'induction ou de réactivation de cancer solide avec les différentes molécules anti-TNF sur le marché (85). Il faut toutefois mentionner les deux méta-analyses conduites par T. BONGARTZ et al. sur la survenue d'affections néoplasiques au cours des essais cliniques conduits avec d'une part les anticorps monoclonaux anti-TNFα et d'autre part l'etanercept. Sous anticorps monoclonal à doses notamment élevées, les auteurs observent

une augmentation statistiquement significative du risque d'affections néoplasiques ; l'augmentation de risque n'étant pas statistiquement significative pour l'etanercept. De nombreuses études observationnelles et registres ne montrent pas toutefois d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs solides à l'exception des cancers cutanés (en dehors des mélanomes) avec un risque moyen multiplié par 2.

Concernant les lymphomes, différentes études indiquent que le risque de lymphome est plus élevé chez les patients atteints de PR traitée par anti-TNF que chez ceux ne recevant pas de biothérapie (83). Cependant, le risque de lymphome étant augmenté dans la PR, notamment si celle-ci est sévère, il n'est actuellement pas possible de dire si le risque augmenté de lymphome observé sous anti-TNF est lié à l'utilisation de ces médicaments ou à une sévérité plus grande de la maladie ayant motivé la prescription d'un anti-TNF.

L'observatoire français RATIO vient récemment de montrer une plus grande fréquence de lymphomes survenant chez des patients traités par anticorps monoclonaux anti-TNFα comparativement au récepteur soluble.

► *Immunogénicité et auto-immunité.*

Des anticorps dirigés contre l'infliximab ont été retrouvés chez 24 à 37 % des patients. Ces patients sont plus susceptibles de développer des réactions au moment des perfusions. L'adjonction de MTX a permis de réduire de façon importante, l'incidence de ces anticorps. Des anticorps anti-adalumimab ou beaucoup plus rarement anti-etanercept peuvent également être constatés. Certains auto-anticorps et notamment des anticorps anti-ADN natif ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Ces anticorps semblent plus fréquents sous infliximab que sous etanercept mais ont très rarement des conséquences cliniques. De très rares cas de lupus induits ont été rapportés ; l'évolution clinique a été bénigne. On a mis également en évidence un risque de démyélinisation au cours des traitements anti-TNFα. Il s'agit de poussée de sclérose en plaques, de névrites d'optique ou de tableaux d'encéphalopathies. Les observations sont rares. Ces phénomènes paraissent contradictoires puisque le TNFα avait paru jusqu'à présent jouer un rôle physiopathologique possible dans la sclérose en plaques.

Parmi ces effets apparemment paradoxaux, il faut signaler l'apparition possible de véritables toxidermies psoriasiformes. Celles-ci peuvent apparaître en dehors de tout antécédent personnel ou familial de psoriasis. L'aspect clinique est habituellement soit de type psoriasis en plaques ou de forme pustuleuse palmo-plantaire. Ces atteintes dermatologiques s'observent quel que soit l'agent anti-TNFα. Elles pourraient résulter d'un déséquilibre de balance cytokinique notamment TNF/interféron γ. Ces atteintes dermatologiques peuvent être traitées par topiques voire justifier l'arrêt de l'agent anti-TNF α.

► *Risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive.*

Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive parfois fatale ont été observés chez des patients ayant reçu de l'infliximab dans le cadre d'une étude de phase II. Il est donc proposé actuellement de ne pas initier de traitement anti-TNF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III ou IV, d'arrêter le traitement chez des patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque préalable et de surveiller étroitement la fonction cardiaque chez les patients déjà traités par anti-TNF et présentant une insuffisance cardiaque stable.

► Autres effets indésirables

Sur le plan biologique, on peut observer une augmentation des transaminases, la survenue d'une leucopénie ou d'une thrombopénie. Sur le plan général, certains malades peuvent accuser une aggravation paradoxale de la fatigue. Une prise de poids est possible ; un travail récent mentionnant cette possibilité chez près de 3 malades/4 avec une prise de poids moyenne de 3 à 5 kg. Enfin, des vascularites en règle d'expression

cutanée et la survenue d'affections granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Crohn …) ont été rapportées sous anti-TFα et notamment sous etanercept.

1-3-1-4 Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF dans la PR.

Les biomédicaments anti-TNFα sont actuellement disponibles en France depuis une dizaine d'années. Leur prescription repose sur une initiation hospitalière avec renouvellement annuel obligatoire. De plus en plus de praticiens sont aujourd'hui amenés à prendre en charge un patient traité par anti-TNFα qu'il s'agisse d'un rhumatisme inflammatoire chronique de type PR ou spondylarthropathie, mais aussi pour une maladie intestinale chronique du tube digestif ou un psoriasis.

Des experts rhumatologues internationaux se sont ainsi réunis à plusieurs reprises pour proposer des recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF. En France, le Club Rhumatismes et Inflammation et la Société Française de Rhumatologie ont rapidement proposé des recommandations d'utilisation des anti-TNF dans la PR et dans les spondylarthropathies ; recommandations qui seront actualisées fin 2010 (www.cri-net.com).

1-3-1-4-1 Recommandations pour l'initiation d'un traitement anti-TNFα

Les traitements anti-TNF doivent être prescrits en fonction du libellé d'AMM fourni pour chaque médicament par l'Agence Européenne et l'AFSSAPS. Conformément aux propositions des experts internationaux et de l'HAS 2007, ces médicaments doivent être proposés chez les patients ayant une PR certaine et ayant eu un échec à au moins un (voire deux ... pour la BSR ...) traitement de fond, dont le MTX utilisé suffisamment longtemps (3 mois) aux doses maximales tolérées (20 à 25 mg par semaine), ceci en dehors de réactions d'intolérance et de contre-indications au MTX (83, 87). Les anti-TNF ne doivent actuellement être proposés qu'en cas de PR active (et potentiellement sévère). Il a été proposé de définir une PR active en fonction du Disease Activity Score (DAS), critère d'activité européen de la PR (15). La notion de sévérité potentielle n'a pas pu être parfaitement définie car n'étant pas actuellement consensuelle mais elle peut être néanmoins appréciée à l'échelon individuel en fonction du degré de sévérité radiologique et du retentissement sur la qualité de vie. Les recommandations du CRI-SFR ont été les premières à envisager le recours potentiel aux agents anti-TNFα sur une activité associée à une notion de corticodépendance (impossibilité de diminuer la posologie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j) et sur la notion d'évolutivité avec progression structurale définie par l'apparition ou l'aggravation de lésions radiographiques à 2 examens successifs. Dans un 2ème temps, ces critères d'instauration ont été repris dans le texte des recommandations professionnelles de l'HAS 2007 (Tableau 7).

Tout traitement anti-TNF doit être initié et surveillé par un médecin ayant d'une part l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, y compris l'utilisation des drogues immunomodulatrices, et ayant d'autre part l'expérience de l'évaluation des traitements de la PR en termes d'efficacité et de toxicité.

Même si l'etanercept, l'adalimumab ou le certolizumab peuvent être proposés en monothérapie, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF en association avec le MTX. L'association avec d'autres traitements de fond de la PR est néanmoins possible. Ainsi l'association avec le léflunomide est-elle actuellement bien documentée et constitue une alternative au MTX. (50, 76).

En dépit des résultats intéressants d'études dans les PR récentes de moins de trois ans d'évolution disponibles avec les trois premiers anti-TNF, il n'est pas recommandé de proposer habituellement ces médicaments en première intention dans la PR débutante sauf cas particulier de grande sévérité. Dans certains cas, on peut néanmoins proposer en 1ère intention un agent anti-TNFα en l'occurrence chez des patients atteints de PR ayant une maladie très évolutive avec atteinte structurale radiographique précoce (HAS 2007). Cette notion d'évolution structurale précoce est aujourd'hui parfois appelée RRP (Rapid Radiographic Progression) ou RPP (Rapidly Progressing Patient). A partir initialement des études ASPIRE et ATTRACT ont été développées des matrices de prédiction de progression radiographique rapide ; progression radiographique rapide définie par

une majoration du score de Sharp-VDH de plus de 5 U par an. L'analyse des facteurs prédictifs indépendants a retenu initialement 3 variables avec 3 niveaux (score d'articulations douloureuses, titre de facteur rhumatoïde, élévation de la VS ou CRP) et 2 variables dicotomiques (âge < ou > 65 ans, MTX seul versus MTX + infliximab). La figure illustre le risque de progression radiographique rapide à 1 an en fonction des éléments issus de l'étude ASPIRE (Figure 2).

De la même façon, les auteurs ont développé une matrice de prédiction à partir de l'étude ATTRACT. La prédiction tient compte alors du score de synovites sur 28, du titre de facteur rhumatoïde et du taux de CRP. Très récemment a été publiée la matrice de prédiction issue de l'étude BeSt. La figure 3 nous donne le taux de prédiction à 1 an en fonction de variables qui sont cette fois ci, selon les traitements, le taux de CRP initial, la présence de facteur rhumatoïde et/ou ACPA et le nombre d'érosions à l'inclusion.

Néanmoins, une surveillance extrêmement étroite doit être proposée afin de justifier dès que possible une adaptation thérapeutique si la PR reste active ou témoigne de signes de sévérité particuliers (1).

En dehors des critères d'évolutivité qui doivent toujours être recherchés (à l'interrogatoire, lors de l'examen clinique, par un bilan biologique : vitesse de sédimentation globulaire, C-réactive protéine, par une radiographie des mains-poignets de face et des pieds de face et éventuellement d'autres articulations atteintes), le bilan pré-thérapeutique (88) doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives avant l'instauration d'un traitement anti-TNFα (tableau 8).

Il est recommandé d'effectuer (accord professionnel) un interrogatoire et un examen clinique à la recherche :

- d'un contage tuberculeux, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent de primo-infection tuberculeuse ;
- d'une comorbidité à risque d'infection sévère ;
- d'une infection aiguë ou chronique ;
- d'un foyer infectieux latent (par exemple : mauvais état bucco-dentaire, sinusite chronique, infection urinaire, etc.) ;
- d'un antécédent de néoplasie, d'hémopathie maligne, une lésion précancéreuse ;
- d'une maladie démyélinisante ;
- d'une insuffisance cardiaque ;
- d'une grossesse.

Il est recommandé d'effectuer les examens complémentaires suivants (accord professionnel) :

- radiographie du thorax face + profil ;
- intradermo-réaction à la tuberculine 5U (tubertest® à 5UI de tuberculine) ;
- bandelette urinaire (pour dépister une infection urinaire) ;
- hémogramme plaquettes ;
- transaminases ;
- électrophorèse des protéines sériques ;
- test de grossesse si la femme est en période d'activité génitale et sans contraception efficace ;
- sérologie des hépatites B et C ;
- sérologie VIH après accord du patient ;
- Anticorps antinucléaires et, s'ils sont positifs, anticorps anti-ADN natif et anti-ENA ;
- réalisation des vaccins vivants si nécessaire.

D'autres examens complémentaires peuvent être envisagés en fonction des données cliniques et du terrain du patient (âge, comorbidités etc.).

1-3-1-4-3 Recommandations pour la poursuite d'un traitement anti-TNF.

La réponse thérapeutique aux agents anti-TNF doit être évaluée régulièrement. Ceci nécessite un " monitoring " régulier. La réponse thérapeutique doit être évaluée en fonction de critères validés comme ceux de l'EULAR (15). Ceci nécessite une évaluation numérique du nombre d'articulations douloureuses à la pression, du nombre d'articulations gonflées, de la vitesse de sédimentation et/ou de la C-réactive protéine et le plus souvent d'autres paramètres cliniques validés : l'évaluation globale de la maladie par le patient, l'évaluation globale par le médecin, la douleur (échelle visuelle analogique) et l'évaluation fonctionnelle (score HAQ). Il est inutile, coûteux et dangereux de poursuivre un traitement anti-TNF chez un patient non répondeur.

En l'absence de réponse clinique (habituellement très rapide) après une période de 12 voire 24 semaines, le patient doit être considéré comme non répondeur et le traitement arrêté. Si le patient est répondeur, une réévaluation est ensuite nécessaire toutes les 12 à 16 semaines. Les traitements anti-TNF doivent être également arrêtés en cas de survenue d'effets secondaires sévères.

1-3-1-5 Utilisation pratique et surveillance des traitements anti-TNF.

Ceci est abordé en détails dans les fiches du CRI (Réf. www.cri-net.com).

- *L'infliximab.*

Dans la PR, l'infliximab est indiqué en perfusions intraveineuses d'une durée de deux heures, à une dose de 3 mg/kg, suivies par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion puis ensuite toutes les 8 semaines. En cas de réponse partielle à l'infliximab, une augmentation de la posologie à 5 mg/kg voire au maximum 7,5 mg/kg par perfusion ou un rapprochement des perfusions toutes les 6 semaines peut être proposé avant de considérer le patient en échec thérapeutique. En cas de rémission, un espacement des perfusions peut être envisagé. Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins deux heures après chaque perfusion, en raison du risque d'effets indésirables. Des réactions aiguës d'hypersensibilité retardée peuvent en effet se développer au cours des deux heures suivant la perfusion, particulièrement lors des premières cures thérapeutiques. Ces évènements nécessitent s'ils sont minimes une diminution de la vitesse de perfusion et s'ils sont plus importants un arrêt temporaire ou définitif du traitement. Un équipement d'urgence doit être disponible pendant la perfusion et la période de surveillance. L'infliximab doit être administré associé au MTX à faible posologie. La réadministration de l'infliximab après un intervalle sans traitement de 15 semaines induit des réactions d'hypersensibilité retardée lors de l'utilisation dans la maladie de Crohn. L'effet de ce type de réadministration dans la PR est inconnu.

- *L'etanercept.*

L'etanercept est indiqué à une posologie de 50 mg par semaine. En 2010, a été mis à disposition un stylo injecteur destiné à faciliter les auto-injections par le patient lui-même (Enbrel, Myclik®). Les réactions allergiques sont rares et nécessitent généralement l'arrêt thérapeutique.

- *L'adalimumab.*

L'adalimumab est indiqué à une posologie de 40 mg en injection sous cutanée administrée toutes les 2 semaines. En cas de réponse partielle en monothérapie, il peut être proposé (rarement) d'effectuer des injections hebdomadaires. En 2007, les recommandations de la HAS proposent toutefois d'éviter l'adalimumab en

monothérapie et son passage à une injection hebdomadaire à 40 mg. L'adalimumab peut lui aussi être administré grâce à un stylo injecteur.

- Certolizumab pegol.

Le certolizumab pegol est indiqué à une posologie initiale de 400 mg (2 fois 200 mg) à T0, S2 et S4. Le traitement d'entretien est à la dose de 200 mg en une injection sous-cutanée administrée toutes les 2 semaines. La monothérapie est possible notamment en présence d'une intolérance ou contre-indication au MTX. Le certolizumab pegol peut être auto-administré à l'aide de seringues préremplies.

- *Surveillance clinique et biologique des traitements anti-TNF (88).*

La surveillance des traitements par anti-TNF doit être régulière, toutes les 4 à 8 semaines. Elle doit comporter une surveillance de l'efficacité clinique et radiographique, un dépistage clinique des effets secondaires et une surveillance de l'hémogramme plaquettes et des transaminases (de rares intolérances hématologiques ou hépatiques ont été récemment signalées). Les anticorps antinucléaires peuvent être induits par les agents anti-TNF. En cas de positivité, la recherche d'une spécificité est nécessaire, notamment les anticorps anti-ADN natif. La positivité d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps antiphospholipides ne contre-indique pas l'initiation d'un traitement anti-TNF.

Par contre un traitement anti-TNF doit être interrompu en présence de signes cliniques de maladie autoimmune et notamment de maladie lupique. Une surveillance régulière des anticorps antinucléaires ne semble pas avoir de justification clinique.

- *Survenue d'infections au cours de traitements anti-TNF.*

En cas d'infection survenant au cours d'un traitement anti-TNF, il est recommandé d'arrêter celui-ci pendant toute la durée de l'infection et au moins une à deux semaines après la guérison de celle-ci. La surveillance d'une infection grave peut nécessiter l'arrêt définitif du traitement.

- *Attitude pratique en cas d'intervention chirurgicale.*

En cas d'intervention chirurgicale programmée, il est conseillé d'arrêter le traitement anti-TNF deux à huit semaines avant la chirurgie et de le reprendre après cicatrisation.

- *Recommandations pratiques diverses.*

En fonction des données pharmacocinétiques, il n'y a pas d'ajustement posologique des anti-TNF nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients ayant des insuffisances rénales ou hépatiques modérées. Comme pour les autres agents immunomodulants, les vaccins vivants (BCG, varicelle, ROR, fièvre jaune, typhoïde orale, polyo-orale) ne doivent pas être administrés chez les sujets traités par anti-TNF. A noter qu'on ne dispose que de peu de données sur l'effet de la vaccination chez les patients traités par agent anti-TNF, en dehors de l'efficacité conservée de la vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique.
Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée, jusqu'à à présent avec les anti-TNF en particulier pour les AINS, les corticoïdes, les antalgiques ou le MTX. Bien qu'aucun effet tératogène n'est été à ce jour rapporté, chez l'animal ou chez l'homme au cours des traitements par infliximab, etanercept ou adalimumab, ces médicaments restent par principe contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement et une contraception efficace doit être simultanément proposée chez les femmes en période d'activité génitale.

1-3-2 Les autres traitements biologiques.

1-3-2-1 L'anakinra.

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte. Il s'emploie sous forme d'injections sous cutanées à 100 mg/jour. Il a montré une efficacité satisfaisante mais moindre à la fois sur les signes cliniques et sur l'évolution radiographique que les anti-TNF. Il peut exister des réactions importantes aux points d'injection ou des réactions allergiques transitoires. Du fait de son efficacité modérée, de ses modalités d'administration, avec un coût proche de celui des anti-TNF, ce médicament est actuellement très peu utilisé et souvent réservé aux contre-indications aux autres biomédicaments (91). D'autres médicaments inhibiteurs de l'IL-1 sont actuellement en développement sans néanmoins de perspective de commercialisation à court terme.

1-3-2-2 L'abatacept (Orencia).

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®)est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T (92). Ce médicament commercialisé en 2007 a montré une efficacité clinique et radiographique comparable à celle des anti-TNF et jusqu'à présent une bonne tolérance y compris sur le plan infectieux. Il a été montré dans l'étude ATTAIN que l'on pouvait obtenir une réponse clinique chez 50% des patients ayant échoué aux anti-TNF. L'efficacité et surtout la sécurité d'utilisation de l'abatacept après au moins un anti-TNF ont été confortées par les résultats de l'étude intitulée ARRIVE. A l'échelon français, un important suivi observationnel a été mis en place dans le cadre du registre intitulé ORA.

En 2010, l'abatacept a obtenu une extension d'indication pour les PR après une réponse inadéquate à un traitement de fond incluant le MTX ou un anti-TNF dans le traitement de la PR active, modérée à sévère. Chez les patients biologiques naïfs, l'abatacept a été évalué à partir des études intitulées AIM et ATTEST. L'étude AIM a été conduite chez 656 patients en échec au MTX ; 433 ont été traités par l'association abatacept et MTX et 219 par MTX et placebo. A 1 an, on observe 66 % de réponse ACR20 dans le bras verum versus 40 % dans le bras placebo. Cette étude a été poursuivie avec un recul total de 5 ans. 70,4 % (266/378) des patients traités par abatacept entrés dans l'étude d'extension en ouvert ont achevé les 5 ans de traitement avec un taux de réponse ACR20 de 83,6 %. A 5 ans, on retient 54,7 % de patients en faible activité et 33,7 % en rémission. L'étude AIM comporte par ailleurs une étude structurale avec à 1 an une progression moyenne du score total de Sharp modifié par Genant de 2,32 dans le bras MTX + placebo et 1,21 dans le bras MTX + abatacept ($p = 0,012$). Sur les 5 ans de suivi, la progression annuelle moyenne passe de 0,8 sur la 1ère année de traitement à 0,41 la 2ème année, 0,37 la 3ème année, 0,34 la 4ème année et 0,26 la 5ème année.

L'étude ATTEST a elle aussi été réalisée chez des patients en réponse inadéquate au MTX et naïfs de biothérapies. 156 ont fait l'objet d'une combinaison abatacept + MTX, 165 une combinaison infliximab et MTX et 110 une association placebo et MTX. A 6 mois, l'amélioration moyenne du DAS 28 est de 2,53 dans le bras abatacept + MTX versus 1,48 dans le bras MTX seul ($p < 0,001$). A titre indicatif, la variation moyenne est de -2,25 dans le bras infliximab.

L'étude ATTEST a été prolongée sur 2 ans.

Le nouveau RCP de l'abatacept comporte une mise à jour des données de tolérance sur 11 658 patient-années. Les résultats sont particulièrement rassurants concernant un hypothétique risque pronéoplasique. En ce qui concerne le risque d'infections sévères, celui-ci apparaît plutôt inférieur à celui des agents anti-TNFα. Les résultats préliminaires du registre ORA montrent toutefois un taux d'infections sévères rapporté pour 100 patient-années de l'ordre de 5, soit comparable.

Ce médicament s'administre actuellement en perfusions intraveineuses mensuelles à environ 10 mg/kg tous les 30 jours. Une forme sous-cutanée est en développement. Les résultats préliminaires montrent l'absence

d'immunogénicité particulière de la forme sous-cutanée et des résultats d'efficacité comparable à la forme intraveineuse. La prise en charge pratique des patients sous abatacept a fait, à l'image des anti-TNFα, l'objet de l'élaboration de fiches pratiques par le Club Rhumatismes et Inflammation (www.cri-net.com).

1-3-2-3 Le rituximab (Mabthera®)

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il entraîne une cytotoxicité sur les lymphocytes B et a été initialement indiqué dans le traitement des lymphomes B. Des études récentes ont montré son intérêt dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie lupique et surtout la PR (étude DANCER) avec une efficacité importante chez les patients réfractaires en particulier aux anti-TNF et un effet sur la progression radiographique (étude REFLEX) (93). Un effet suspensif pendant plusieurs mois a été noté chez les patients atteints de PR après seulement 2 perfusions initiales. Il s'administre ainsi sous forme de 2 perfusions à 1g à 15 jours d'intervalle qui peuvent être éventuellement renouvelées en cas de rechute au bout de 6 mois à un an en moyenne. Le rituximab est proposé si possible en association au MTX. Des réactions de type allergique au moment des perfusions sont possibles justifiant l'administration de 100 mg de methylprednisolone avant chaque perfusion. Une augmentation du risque infectieux constitue actuellement l'effet indésirable le plus fréquent ; le taux d'infections sévères rapporté à 100 patient-années étant de l'ordre de 5 en tenant compte notamment de l'importance des comorbidités en pratique quotidienne tel que l'a bien montré le registre français AIR-PR. Le profil de tolérance du rituximab fait l'objet d'analyses régulières avec le risque exceptionnel d'infections à virus JC (LEMP). La tolérance des retraitements fait elle aussi l'objet d'analyses régulières. On dispose aujourd'hui de données d'efficacité et de tolérance chez des patients ayant fait l'objet de 5 à 10 cycles de rituximab. Une attention particulière doit être portée sur la diminution potentielle des IgG et des IgM. Un travail récent issu de l'expérience du registre AIR-PR ayant mis en avant comme facteur prédictif de survenue d'une infection sévère la notion d'affections cardiovasculaires ou respiratoires associées, l'âge des patients et un faible taux d'immunoglobulines. D'un autre côté, les résultats notamment de l'étude SMART mettent en avant la présence de facteur rhumatoïde et/ou d'ACPA comme facteurs prédictifs de réponse au rituximab.

Aujourd'hui, le rituximab ne dispose d'une AMM dans le traitement de la PR que pour les sujets en échec à au moins un agent anti-TNFα.

D'autres agents spécifiquement dirigés contre le lymphocyte B ont été ou sont encore en cours de développement dans le traitement de la PR. Il en est ainsi d'anticorps monoclonaux totalement humanisés comme l'ocrelizumab ou l'ofatumumab. Le développement des anticorps anti-BLYSS semble actuellement concentré sur la maladie lupique.

1-3-2-4 Le Tocilizumab (Ro-Actemra®)

Le MRA ou tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé, de classe IgG 1, dirigé contre les récepteurs à l'IL6. Il s'administre par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

Les indications thérapeutiques actuelles du tocilizumab sont : en association au MTX pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, le TCZ peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Le TCZ a fait l'objet d'un très important programme de développement à la fois au Japon et sur le plan international. Les études japonaises SAMOURAI et SATORI ont démontré l'efficacité du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg en monothérapie et versus MTX avec des reculs respectivement de 12 mois et de 6 mois. Dans le programme de développement international, l'étude intitulée AMBITION a montré la supériorité du TCZ en

monothérapie à 8 mg/kg versus MTX chez 572 patients naïfs de MTX (respectivement 70,6 % de répondeurs ACR20 à 6 mois versus 52,1 %).

Chez les malades ayant une réponse partielle au MTX, les 3 études pivots sont intitulées OPTION, LITHE et TOWARD. Ces 3 études ont démontré la supériorité de la combinaison MTX et tocilizumab versus MTX seul. L'étude LITHE a démontré par ailleurs l'efficacité du TCZ sur le plan structural avec des résultats à 1 et à 2 ans. L'étude TOWARD a évalué l'efficacité potentielle de l'association du TCZ à d'autres traitements que le MTX et notamment la sulfasalazine et leflunomide.

A titre indicatif, les résultats de l'étude LITHE nous donnent à 1 an 48 % de patients en rémission DAS28 sous TCZ à la dose de 8 mg/kg (versus 7,7 % dans le bras MTX), passant à 64,7 % à 2 ans. A 2 ans, la progression moyenne du score total de Sharp modifié par Genant est de 1,96 dans le groupe MTX + placebo versus 0,37 dans le bras TCZ 8 mg + MTX (-81 % / $p < 0,001$).

L'efficacité du TCZ après échec à au moins 1 anti-TNFα a été analysée à partir de l'étude intitulée RADIATE. 175 malades ont fait l'objet d'une combinaison MTX-TCZ à 8 mg, 163 d'une combinaison MTX-TCZ à 4 mg/kg et 160 une association MTX et placebo. Le critère principal est le taux de réponse ACR20 à la semaine 24. A 6 mois, 51,2 % des patients ont un DAS28 $\leq$ 3,2 dans le bras TCZ 8 mg versus 4,9 % dans le bras placebo. 30,1 % sont en rémission DAS28 versus 1,6 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). A côté des critères classiques d'évaluation d'efficacité du traitement, il faut noter les particularités potentielles de l'inhibition de l'IL6 et le bénéfice sur certains effets systémiques comme la fatigue, la correction de l'anémie, la réduction de la résorption osseuse et du risque d'ostéoporose…

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre infectieux ; le taux d'infections sévères apparaissant comparable à celui des autres biomédicaments entre 3,5 et 5,5 cas pour 100 patient-années. A l'heure actuelle, le nombre d'infections opportunistes et notamment de tuberculose apparaît particulièrement faible. Le risque d'accidents digestifs (perforations) doit être signalé. Nous disposons déjà de données de tolérance émanant de la pharmacovigilance japonaise, et en France, à l'image des registres AIR et ORA se met en place le registre intitulé REGATE.

Sur le plan biologique, il faut toutefois noter l'augmentation possible des transaminases et l'augmentation du cholestérol total sans modification de l'index athérogénique et à l'heure actuelle aucune augmentation d'incidence des événements cliniques cardiovasculaires. A noter encore de possibles leuconeutropénies. Là encore à l'image des anti-TNFα, du rituximab, de l'abatacept, la prise en charge pratique des patients sous TCZ a fait l'objet de la rédaction de fiches pratiques élaborées par le Club Rhumatismes et Inflammation (www.cri-net.com).

1-3-2-5 Autres traitements en développement

De nombreuses autres molécules sont actuellement en développement dans le traitement de la PR. Il s'agit notamment de stratégies anticytokiniques dirigées contre l'interleukine 6 avec des anticorps spécifiques anti-IL6, des anticorps antirécepteurs à l'IL6 par voie sous-cutanée ou des anticorps monoclonaux anti-IL15 et surtout anti-IL17 (secukanimumab …).

A côté des biomédicaments se développent ce que l'on appelle les petites molécules et en particulier les inhibiteurs spécifiques de Jak. Le tasocitinib (CP-690,550) a déjà fait l'objet d'un important développement en monothérapie ou en combinaison au MTX chez des patients MTX naïfs ou non.

2) Information du malade.

L'information du malade est fondamentale dans les maladies chroniques et tout particulièrement dans la PR. L'information et l'éducation du malade atteint de PR a fait récemment l'objet de recommandations françaises (94). En 2007, le 3ème volet des recommandations professionnelles de l'HAS a concerné spécifiquement les aspects thérapeutiques de la PR hors médicaments et chirurgie ; se focalisant notamment sur les aspects médico-sociaux et organisationnels. L'information doit être adaptée à chaque malade et varie en fonction du stade évolutif. Elle est en particulier très importante dés le début de la maladie et est adaptée ensuite en fonction de l'évolutivité et du vécu du patient de sa maladie.

Cette information est tout d'abord technique portant sur la maladie et son traitement. Concernant la maladie, il faut être prêt à répondre aux questions des patients qui ont actuellement de nombreux moyens d'information. Il faut également pouvoir expliquer ce que l'on sait de l'origine et de l'évolution potentielle.

Il est très important d'expliquer les différentes possibilités thérapeutiques disponibles, les effets secondaires et la surveillance des médicaments, l'intérêt de la rééducation, des appareillages, des possibilités chirurgicales. L'information est également d'ordre psychologique, visant à dédramatiser la maladie et à aider le malade et son entourage à gérer la PR. Il faut limiter les interdits et maintenir autant que possible les activités de loisirs, l'activité professionnelle, l'insertion sociale en général, ce qui constituera souvent un appoint psychologique fondamental. Des informations sociales sont également très utiles. Elles sont au mieux données par l'assistante sociale et là aussi adaptées à chaque patient (affection de longue durée, travail à mi-temps thérapeutique, reclassement professionnel, invalidité partielle ou totale, allocation adulte handicapé…). Enfin, on informe le patient de l'existence d'associations de malades (ANDAR, AFP). Ces associations jouent un rôle important dans l'information qu'elles peuvent diffuser mais le passage par ces associations se fait sur un mode volontaire.

Il est maintenant devenu évident que les patients atteints d'une maladie chronique jouent un rôle fondamental dans la gestion de leur maladie et plusieurs études ont montré que des programmes d'informations et d'éducation visant à partager la gestion de la maladie entre soignant et soigné pouvaient avoir un impact sur le vécu d'une maladie et parfois sur son retentissement. (95, 96)

3) Traitements médicamenteux locaux.

Des ponctions articulaires évacuatrices en particulier sur les grosses articulations doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfiera du risque de rupture tendineuse.

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Il sera préféré des produits retard, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®)

Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse (2, 3). Les synoviorthèses sont aujourd'hui isotopiques (Yttrium 90, Rhénium 196, Erbium 169) car l'acide osmique n'est plus actuellement disponible. Les synoviorthèses doivent être proposées à un stade où les lésions radiographiques sont absentes ou peu évoluées. Ce traitement donne souvent d'excellents résultats et volontiers prolongés. Ces derniers peuvent être améliorés en mettant l'articulation au repos strict pendant 2 à 3 jours. Le choix du produit radioactif dépend de l'articulation à traiter : l'Yttrium est beaucoup plus pénétrant que les autres isotopes. Il est utilisé pour les grosses articulations tandis que le Rhénium est employé pour le poignet et l'Erbium pour les articulations digitales. La période de ces produits varie de 2,7 (Yttrium) à 3,7 (Rhénium) et 9,5 (Erbium) jours. Les posologies sont de 5 millicuries d'Yttrium pour les genoux et les hanches, 2 à 3 millicuries

pour la cheville, l'épaule et le coude, 1 millicurie d'Erbium pour les métacarpo-phalangiennes, 0,5 millicuries d'Erbium pour les interphalangiennes proximales et 1 à 2 millicuries de Rhénium pour le poignet.

Il est possible, chez l'adulte jeune, d'utiliser les isotopes radioactifs car l'irradiation gonadique est faible. Néanmoins, les synoviorthèses de hanche seront évitées avant la quarantaine. Les injections doivent être faites sous contrôle radioscopique avec arthrographie simultanée pour garantir l'administration strictement intra-articulaire. La tolérance est généralement satisfaisante. Un corticoïde est généralement associé pour réduire les réactions douloureuses qui sont toutefois rares après synoviorthèse isotopique.

4) La réadaptation fonctionnelle.

La réadaptation fonctionnelle fait partie du traitement de la PR et elle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie (97). Il est exceptionnel qu'elle soit contre-indiquée mais elle doit être modulée en fonction de l'évolution. Elle permet de limiter ou de prévenir les déformations, d'entretenir ou d'améliorer la trophicité musculaire, la mobilité articulaire et de lutter contre l'enraidissement. Elle agit sur l'équilibre psychologique du malade et facilite son insertion sociale. Elle est réalisée par des équipes de kinésithérapeutes et d'ergothérapeutes spécialisés. Elle comporte divers aspects dont l'appareillage, et la rééducation proprement dite.

4-1 Programme d'exercices et aides techniques.

Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits. Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique (98). Il a été montré dans une étude randomisée comparant deux programmes thérapeutiques que les patients conservant une activité pratiquement normale avaient de meilleures fonctions articulaires et une meilleure force de préhension, un enraidissement plus limité et moins d'articulations inflammatoires. L'éducation gestuelle est importante : le malade doit connaître les gestes à éviter ou les modifications qu'il doit apporter dans ses prises afin de protéger les articulations. Dans cet esprit, la mise en situation de certains malades dans un appartement thérapeutique peut être intéressante. Dans les formes évoluées de PR, lorsqu'il y a d'importantes atteintes articulaires, des aides techniques peuvent être proposées mais leur utilisation doit être très parcimonieuse. En aucun cas il ne faut proposer précocement des aides techniques car cela favorise la non-fonction et l'enraidissement articulaire. Certaines aides techniques compensent un manque de force et peuvent être utiles : c'est le cas de l'ouvre robinet ou de l'ouvre cocotte-minute par exemple. D'autres aides techniques qui compensent totalement une fonction articulaire peuvent être nuisibles si cette dernière peut être récupérée soit médicalement soit chirurgicalement. Dans ce type de situation, l'aide à domicile peut être nécessaire.

4-2 Appareillages.

Les appareillages de repos jouent un rôle intéressant pour l'antalgie et la prévention de certaines attitudes vicieuses et des déformations. Confectionnés dés le début de la maladie, ils sont toujours utiles sauf si les déformations sont majeures et irréductibles. On conseille au malade de les utiliser durant la nuit et si possible quelques heures dans la journée, surtout au moment des poussées. Il s'agit d'appareillages amovibles confectionnés sur mesure le plus souvent par les kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes pour les mains, les genoux et les chevilles et réalisés selon des normes techniques rigoureuses. On peut également confectionner des orthèses de correction et des appareillages de travail dans certains cas (attelles de Sterling-Bunnel pour réduire les déformations des doigts en boutonnière, attelles de rééducation du col de cygne, C-barre pour le pouce adductus).

Des orthèses plantaires sont réalisées mais malheureusement elles n'évitent pas les déformations de l'avant ou de l'arrière pied. Il peut être nécessaire de confectionner des semelles moulées qui bénéficient actuellement des progrès techniques des nouveaux matériaux. En cas de lésions importantes et non opérables des pieds, un chaussage spécialisé peut être proposé. Des consultations de chaussage spécialisé pour la PR sont organisées. Elles réunissent un rhumatologue et un podo-orthésiste. Il est possible de concilier efficacité et esthétique. Les aides de marche sont à limiter au minimum car elles peuvent décompenser la fonction des membres supérieurs.

4-3 Rééducation.

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Cette rééducation doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos. La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Elle est facilitée par des agents physiques comme la fangothérapie, le froid, la parafinothérapie pour les mains et la balnéothérapie. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages peu appuyés à visée antalgique ou décontracturante. L'ergothérapie peut utiliser les activités artisanales mais nous préférons les techniques plus directes permettant de rééduquer par exemple la préhension telles que plateau canadien, cônes, travail des différentes prises sont préférables (figures 2 et 3). Il est clair qu'avec l'avènement de nouveaux médicaments très efficaces, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais elle reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie.

5) Traitement chirurgical.

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées (2). C'est lors de consultations médico-chirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutées avec le malade les indications chirurgicales. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu hospitalier et en centre de rééducation. La chirurgie de la PR obéit à certaines règles : il vaut mieux donner la priorité aux membres inférieurs, commencer les gestes chirurgicaux pour les membres inférieurs de l'extrémité vers la racine et, pour les membres supérieurs au contraire, de la racine vers l'extrémité. Il faut commencer par une intervention dite «gagnante», c'est-à-dire donnant un résultat favorable chez un patient qui risque d'être opéré à plusieurs reprises. Les synovectomies, les arthroplasties prothétiques voire les arthrodèses sont les interventions les plus utilisées.

La chirurgie des membres supérieurs comporte surtout les ténosynovectomies en cas de ténosynovite chronique risquant d'induire ultérieurement une rupture tendineuse, des synovectomies du poignet avec résection de la tête cubitale, ce qui améliore la pro supination, une synovectomie intra-articulaire et, éventuellement, un geste de stabilisation à type d'arthrodèse partielle radio-lunaire. Les articulations de l'épaule et du coude bénéficient depuis plusieurs années de l'apport de la chirurgie prothétique. Eventuellement on peut proposer des interventions de synovectomie métacarpo-phalangienne ou inter-phalangienne proximale pour éviter les déformations en col de cygne ou en boutonnière. En cas de lésions articulaires très évoluées, on peut envisager la mise en place d'implants de Swanson sur les métacarpo-phalangiennes. Le résultat est bon sur la douleur et l'esthétique parfois un peu moins bon sur la fonction et est conditionné par la bonne qualité des chaînes digitales. Des arthrodèses donnent de bons résultats sur la fonction globale de la main parce qu'elles sont réalisées sur le

pouce ou sur le poignet. L'arthrodèse de la métacarpo-phalangienne du pouce est une intervention simple qui donne d'excellents résultats en améliorant les pinces pollici-digitales. Plus rarement, des arthrodèses des interphalangiennes proximales des doigts peuvent être réalisées.

La chirurgie des membres inférieurs est dominée par les arthroplasties des hanches et des genoux et par le réalignement métatarso-phalangien. La chirurgie de l'arrière pied comporte surtout des arthrodèses talo-naviculaires ou sous-taliennes. La cheville peut être traitée en fonction de l'activité du patient et de la qualité de l'arrière pied soit par arthroplastie soit par arthrodèse.

Des synovectomies arthroscopiques peuvent être réalisées au genou en cas de synovite chronique persistante après échec des synoviorthèses et en cas de lésions articulaires minimes (99).

La chirurgie du rachis cervical concerne surtout les luxations instables C1 C2 qu'il faut stabiliser par arthrodèse avec laçage occipito-C2 ou plaque.

Tous ces gestes chirurgicaux nécessitent des équipes spécialisées dans la chirurgie des rhumatismes inflammatoires et une réadaptation fonctionnelle post-opératoire en milieu spécialisé.

6) Autres moyens thérapeutiques.

6-1 La prise en charge psychologique.

L'approche médico-psychologique du malade atteint de PR est un temps très important dans la compréhension de la maladie et la prise en charge thérapeutique (100).

Le début de la maladie est souvent précédé de certains éléments de vie (traumatisme affectif…). D'autre part, la PR peut entraîner des remaniements de la dynamique de la personnalité avec des périodes de déstabilisation. Une prise en charge psychologique est donc proposée au patient mais adaptée à chaque cas particulier. Cette prise en charge adaptée multidisciplinaire est ainsi clairement identifiée dans le cadre des directives de la prise en charge d'une personne ayant une PR et édictées récemment par la Société Anglaise de Rhumatologie puis la Haute Autorité de Santé Française en 2007. Elle est au mieux assurée par des médecins psychiatres ou des psychologues spécialisés dans la prise en charge de ces patients et intégrés dans l'équipe multidisciplinaire.

6-2 Diététique.

Les patients sont très sollicités sur l'utilisation de manipulations diététiques supposées améliorer voire traiter leur PR. Malheureusement, ces propositions diététiques ne reposent sur aucune base scientifique et sont souvent dangereuses par les carences qu'elles peuvent entraîner (101).

Les régimes restrictifs souvent proposés ne peuvent être appliqués systématiquement mais uniquement testés individuellement chez certains patients. En effet, 5 à 10% des malades ont un effet symptomatique lors de l'exclusion de certains aliments qui sont le plus souvent des produits lactés ou de la viande rouge (102). Chez ces patients, la réintroduction de l'aliment entraîne habituellement une augmentation des symptômes. Les études évaluant l'effet des régimes sur des cohortes de patients atteints de PR n'ont montré aucun résultat consistant et sont d'interprétation extrêmement difficile. Les régimes végétariens semblent néanmoins donner les résultats les plus reproductibles sur l'activité de la maladie. Si les régimes sont utilisés, ils ne viendront en aucune façon en remplacement d'un traitement médicamenteux actif.

Des régimes de supplémentation ont été proposés par notamment l'adjonction de dérivés d'acides gras poly insaturés. Ces acides gras ont une action anti-inflammatoire mais les essais thérapeutiques réalisés sont décevants car ils nécessitent des doses souvent élevées pour un effet clinique modéré. De ce fait, ces régimes ne sont pas utilisés en pratique courante (2).

La HAS en 2007 a ainsi retenu : « Les régimes alimentaires visant à contrôler la douleur ou l'activité de la maladie, y compris les régimes riches en oméga-3, ne sont pas recommandés aux patients atteints de PR en raison de l'efficacité clinique inconstante et modeste sur la douleur et la raideur et du risque de carence induit par les régimes déséquilibrés. Les régimes d'exclusion en vu de contrôler la douleur ou l'activité de la maladie en particulier les régimes carencés en produits laitiers sont déconseillés ».

III) STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA PR.

Les stratégies thérapeutiques dans la PR notamment dans la polyarthrite débutante, ont profondément changé au cours des dernières années. Ceci est du à la mise à disposition des nouveaux outils thérapeutiques que nous avons vu et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts tels qu'une nouvelle orientation du diagnostic devant une polyarthrite débutante, la nécessité d'une prise en charge très précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie, un contrôle régulier de l'activité clinique fondé sur des indices objectifs, un contrôle régulier de la progression radiographique, la supériorité d'un traitement intensif. Ces nouveaux outils thérapeutiques et ces nouveaux concepts ont permis d'être plus ambitieux sur les objectifs thérapeutiques ; l'objectif devant être d'obtenir la rémission et de prévenir la destruction articulaire authentifiée par des radiographies (1, 103, 104).

La stratégie thérapeutique quel que soit le stade de la PR va se fonder sur l'activité de la maladie à un moment donné, la sévérité actuelle ou potentielle de la PR ainsi que le patient, ses souhaits et ses comorbidités.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a développé en 2007 des recommandations de prise charge de la PR débutante et à la phase d'état (HAS-sante.fr).

1) PR débutante.

La stratégie de prise en charge des polyarthrites débutantes a fait l'objet de premières recommandations internationales en 2007 (95), puis en France du 1er volet des recommandations professionnelles de la HAS. Très récemment, diverses recommandations ont été rédigées notamment celles de l'initiative « Treat to Target » et surtout les recommandations de prise en charge 2010 de l'EULAR.

1-1 <u>Bénéfice d'un traitement précoce.</u>

Dans la prise en charge d'une polyarthrite débutante, il est nécessaire d'intervenir et d'envisager le diagnostic dès la phase initiale encore réversible, donc très précocement et d'envisager à ce stade les facteurs pouvant laisser présager le passage à la chronicité et surtout à la destruction articulaire.

La nécessité d'une prise en charge précoce s'appuie sur de nombreuses données «fondamentales». Au stade initial, la synovite inflammatoire est parfaitement réversible et très accessible aux traitements qui sont notamment pour les traitements de «fond» plus efficaces que lorsqu'ils sont appliqués tardivement (105). A ce stade initial, les lésions ostéo-cartilagineuses irréversibles peuvent être encore absentes. Ces lésions articulaires peuvent être très précoces, parfois visibles dès les six premiers mois de la maladie (1).

Les patients atteints d'une polyarthrite débutante qui bénéficient de l'introduction d'un traitement de fond précoce ont de meilleurs résultats en termes de progression articulaire, de fonction ou encore de capacités de travail que ceux qui ont une introduction du traitement de manière retardée de seulement quelques mois (61, 106-109). Les toutes premières études ayant mis en avant l'intérêt potentiel de l'introduction précoce d'un 1er traitement de fond remontent au milieu des années 1990. Il s'agit notamment de l'étude d'Utrecht ayant comparé sur une année une petite cinquantaine de patients traités par AINS seuls comparativement à des malades traités d'emblée soit par antipaludéens de synthèse, sels d'or ou MTX. Avec un recul de 1 an, les auteurs observaient un

bénéfice clinique chez les malades traités d'emblée par traitements de fond. Une autre étude hollandaise a comparé dans une étude prospective, l'introduction d'un traitement de fond d'emblée (en l'occurrence la sulfasalazine), par rapport à un traitement de fond différé (retard de traitement moyen 4.7 mois) chez 206 patients ayant une PR récente évoluant depuis moins de 6 mois (106). L'évolution des érosions à 2 ans montrait une réduction significative de celles-ci dans le groupe ayant reçu le traitement de fond d'emblée. Des résultats similaires ont été observés à 4 ans. Cependant, après la première année, le taux de progression de la destruction articulaire était équivalent dans les 2 groupes de traitements (107). Bukhari et al (108) ont suivi prospectivement pendant 5 ans, 335 patients non randomisés, atteints de polyarthrite débutante. Il n'y avait pas d'attitude thérapeutique standardisée mais les auteurs ont comparé 3 groupes de patients ayant reçu des traitements de fond soit dans les 6 premiers mois de la maladie, soit entre le 6ème et le 12ème mois, soit au-delà du 12ème mois et ce par rapport à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de traitement de fond, en raison d'une PR bénigne. Les auteurs observent que dans les groupes ayant un traitement retardé au-delà du 6ème mois, la progression radiographique à 5 ans est significativement supérieure (d'environ 50 %) par rapport au groupe contrôle (polyarthrite bénigne) et au groupe ayant reçu un traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie. Plus récemment, Nell et al (109) ont également apporté des éléments en faveur de l'introduction très précoce d'un traitement de fond. Ils ont montré qu'il y avait un retard de progression radiographique (évoluée avec le score de Larsen) statistiquement très significatif chez les patients traités avec une polyarthrite débutante (traitement de fond introduit avec une médiane de 3 mois après le début) par rapport à ceux ayant une prise en charge retardée (traitement de fond introduit après une médiane d'un an d'évolution de la maladie). Un argument supplémentaire a été porté dans l'étude d'Anderson et al (105) qui a montré que le facteur prédictif principal de réponse à un traitement de fond dans la polyarthrite débutante était la durée d'évolution de la maladie au moment de l'introduction de ce traitement.

Une étude apparaît discordante (110), sans différence significative selon l'introduction précoce ou non du traitement de fond. De nombreux éléments peuvent toutefois expliquer ce résultat négatif et notamment le recours plus fréquent et plus important à la corticothérapie dans le groupe traitements de fond retardés, la faible efficacité potentielle des traitements de fond utilisés et notamment l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine, l'absence bien évidemment d'analyse des facteurs de sévérité structurale potentielle …

La plupart de ces résultats suggèrent donc qu'il y a une « fenêtre d'opportunité » pour traiter efficacement une PR débutante (111). Ceci signifie qu'introduire un traitement de fond efficace très précocement, à un moment où il existe peu de lésions irréversibles, permet de réduire le risque de dégâts radiographiques et de handicap importants à moyen et long terme et que le retard à l'initiation d'un traitement de fond ne se rattrape jamais. L'introduction d'un traitement de fond très précoce dans une PR débutante ne se discute donc plus. Le problème est d'avoir la possibilité de mettre en place le traitement précocement, donc de voir le patient à ce stade et d'inciter autant que possible, les médecins à référer aussi tôt que possible un patient ayant une probable polyarthrite débutante (104).

En effet, quelques études conduites dans les années 1990 ont montré que les patients ayant une PR étaient pris en charge en moyenne après 12 à 18 mois d'évolution… A titre indicatif, dans le cadre de l'importante cohorte nationale française ESPOIR, le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et la 1ère consultation avec le rhumatologue est de 74,89 ± 76,59 jours. En 2005, des auteurs canadiens ont publié l'analyse de 27 710 cas de PR suivies entre Janvier 1996 et Décembre 2000. 46 % étaient suivies électivement par un médecin généralistes … 48 % vont voir au moins une fois un rhumatologue. Le taux de recours à un 1er traitement de fond n'est que de 31 % au cours de la 1ère année d'évolution, ce pourcentage n'étant que de 10 % en cas de suivi exclusif par un médecin généraliste, 40 % lorsque le malade est suivi par un spécialiste en médecine interne et de 76 % lorsqu'il s'agit d'un rhumatologue.

La notion d'avis rhumatologique multiplie par 31 la probabilité de recours à un traitement de fond et notamment du MTX.

Les très récentes recommandations de l'EULAR rappellent comme 1er principe général que le rhumatologue est le spécialiste qui devrait prioritairement assurer la prise en charge des patients ayant une PR. La recommandation n° 1 étant rédigée de la façon suivante : « L'initiation d'un traitement de fond (DMARD) devrait être la plus précoce possible, une fois le diagnostic de PR retenu ». Le niveau d'accord de cette recommandation est de 9,9 $\pm$ 0,4. Aucun délai précis n'est toutefois véritablement validé ; les auteurs rappelant que le principe d'initiation précoce est aussi recommandé pour les patients ayant une PR probable.

1-2 Reconnaître une polyarthrite débutante – Les critères ACR/EULAR 2010

Le diagnostic de PR débutante est difficile car nous ne disposons d'aucun test spécifique permettant de l'identifier. Le diagnostic de présomption se fait généralement sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques mais la preuve n'est souvent apportée que par l'apparition d'érosions osseuses.

La PR également était en règle définie à partir des critères de classification de l'ACR 1987 (112) cependant ces critères sont inadaptés au diagnostic en pratique courante et surtout au diagnostic des PR débutantes, puisqu'ils ont été mis au point à partir de PR anciennes établies.

Pour contourner ce problème diagnostique, il a été tout d'abord proposé d'effectuer une démarche en 3 temps qui consiste à identifier une arthrite ou une polyarthrite (ou un rhumatisme inflammatoire périphérique). Le diagnostic doit être évoqué dès qu'il existe 2 articulations gonflées surtout, un dérouillage matinal d'au moins de 30 minutes ou une douleur à la pression transverse des métacarpophalangiennes ou des métatarsophalangiennes (103, 104). Lorsque la polyarthrite ou le rhumatisme inflammatoire débutant a été identifié, le but de la deuxième étape est de rechercher les rhumatismes inflammatoires définis (lupus, spondylarthropathie…) et ainsi par élimination, de retenir ce qui peut correspondre à un tableau clinique de polyarthrite rhumatoïde probable (113). En fait à ce stade, 2 diagnostics sont généralement possibles, soit une polyarthrite rhumatoïde authentique s'il y a un faisceau d'arguments suffisants, soit une polyarthrite indifférenciée, présentation clinique la plus fréquente, qui peut être spontanément résolutive en quelques semaines mais qui peut également secondairement évoluer vers une PR. La troisième étape diagnostique consiste à identifier en fonction de certains facteurs prédictifs, les patients ayant un risque d'évolution vers une polyarthrite chronique d'une part et vers une polyarthrite érosive ou destructrice, d'autre part (114-116).

En 2002, l'étude de 524 cas consécutifs d'arthrite débutante (cohorte de Leiden) a permis d'identifier 7 variables indépendantes susceptibles de prédire la chronicité ou non de l'arthrite débutante et/ou le développement d'une atteinte érosive. Il s'agissait de la durée des symptômes, de la durée du dérouillage matinal, du nombre d'arthrites, de l'existence de douleurs au squeeze-test, de la présence de facteur rhumatoïde IgM, de la présence d'anticorps anti-CCP et de la présence d'érosions radiographiques aux mains et/ou aux pieds.

En 2007, la même équipe a publié les facteurs prédictifs devant une arthrite débutante d'être ou ne pas être avec un recul de 1 an une PR. Le modèle de régression logistique avec analyse multivariée a fait alors ressortir 9 variables indépendantes : l'âge, le sexe féminin, la topographie de l'atteinte articulaire, l'importance de la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, la CRP, la présence de facteurs rhumatoïdes et la présence d'anticorps anti-CCP. Ce score total appelé parfois de « Leiden 2 » varie ainsi de 0 à 14. Les valeurs seuils proposés étaient de 6 et de 8 : avec une valeur prédictive négative de 91 % (88-94) pour les scores $\leq$ 6 et une valeur prédictive positive de 84 % (75-91) pour les scores $\geq$ 8.

Ce score dit de Leiden 2 a été validé fin 2008 à partir de 3 cohortes indépendantes d'arthrites indifférenciées récentes. Avec un total de 298 patients, les scores $\geq$ 8 ont une valeur prédictive positive de 97 % et les scores $\leq$ 6 une valeur prédictive négative de 83 %.

C'est à partir de ce type de cohorte que la 1ère étape de travail a été mise en place par les groupes ad hoc de l'ACR et de l'EULAR conduisant en Septembre 2010 à la publication des nouveaux critères de la PR.

Entre Juillet 2007 et Novembre 2008, cette 1ère phase avait pour objectif principal d'analyser les facteurs prédictifs de recours à la prescription d'un 1er traitement de fond notamment le MTX et ce avec un recul de 1 an à partir des données vraie vie de cohortes prospectives de patients ayant un rhumatisme inflammatoire débutant. Les résultats reposaient sur l'étude de 3 115 patients issus de 9 cohortes dont la cohorte française ESPOIR. La 2ème phase concernant l'élaboration des nouveaux critères ACR/EULAR 2010 a été effectuée par un panel d'experts internationaux ; ceux-ci ayant travaillé à partir de vignettes de PR débutantes possibles, puis à la sélection et pondération des domaines d'intérêt et critères potentiels. La 3ème phase du travail a conduit à l'élaboration des nouveaux critères ACR/EULAR 2010. La figure 4 illustre l'arbre décisionnel qui commence par l'existence d'au moins une synovite clinique, puis l'élimination de tout autre diagnostic et la recherche sur les radiographies standard des mains et des avant-pieds d'érosions caractéristiques ou non de PR. En l'absence d'autres étiologies, l'absence d'érosions radiographiques typiques alors les nouveaux critères peuvent être appliqués avec un diagnostic retenu pour tout score $\geq$ 6 (Tableau 9). Il est important de rappeler que la problématique initiale était d'identifier les patients ayant un rhumatisme inflammatoire débutant et devant justifier l'introduction précoce d'un 1er traitement de fond. Ces critères n'ont pas été construits pour orienter le médecin généraliste pour savoir s'il doit oui ou non adresser le patient au spécialiste en rhumatologie.

1-3 Effet d'un traitement « intensif » précoce.

On a montré que l'introduction d'un traitement de fond précocement, avait un effet positif sur l'évolution d'une polyarthrite par rapport à un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien. On sait également que les traitements de fond, comme le MTX et le léflunomide, ont montré de manière indiscutable leur capacité à réduire la progression des lésions radiographiques de la PR. Récemment, on a montré que l'introduction précoce de traitements « intensifs » tels que les associations de traitements de fond associés à des corticoïdes ou les biothérapies, avaient un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie et en particulier sur la progression radiographique et le handicap à moyen terme. Ainsi, dans l'étude COBRA, Boers et al (59) ont démontré chez 155 patients atteints de PR débutantes, avec une durée d'évolution moyenne de 4 mois au moment du diagnostic, qu'une association de sulfasalazine + MTX + prednisolone à 60 mg/j puis diminuée progressivement était supérieure à la sulfasalazine seule sur les paramètres cliniques, jusqu'à plus de 6 mois, mais lorsque la prednisone et le MTX étaient arrêtés, il n'y avait plus de différence significative d'efficacité entre le groupe association et le groupe sulfasalazine en mono thérapie.

Cependant, le bénéfice radiographique en faveur de l'association thérapeutique était retrouvé puisque le groupe de patients ayant été traité initialement par sulfasalazine/MTX/prednisolone avait significativement moins de progression radiographique à 5 ans que le groupe traité initialement en monothérapie (12). Dans l'étude FIN-RACo, des résultats semblables ont été obtenus (60, 117). Chez les patients atteints de PR débutante évoluant depuis moins de 2 ans, une association sulfasalazine/MTX/hydroxychloroquine/prednisolone (5 mg/j) a permis une amélioration clinique supérieure après 18 mois de traitement qu'un traitement de fond en monothérapie (sulfasalazine). Le suivi de cette étude à 5 ans montre que les patients ayant reçu le traitement en association initialement avaient moins d'incapacité de travail et moins de progression radiographique que ceux traités initialement en monothérapie (117).

En ce qui concerne l'efficacité des traitements combinés précoces, il est quand même utile de rappeler l'absence de bénéfice significatif apporté par la seule association du MTX à la sulfasalazine ainsi que la non-supériorité de la combinaison du MTX à la ciclosporine et aux infiltrations locales versus salazopyrine seule. Deux études récentes de stratégie thérapeutique confirment néanmoins la supériorité d'efficacité potentielle des traitements combinés (62, 118). Ainsi, l'étude BeSt a porté chez des patients atteints de PR débutante qui ont été

randomisés en 4 groupes et suivis jusqu'à 5 ans (62). Le premier groupe recevait des traitements de fond successifs mais uniquement en monothérapie et en commençant par le MTX. Le groupe 2 recevait un traitement initial de MTX en monothérapie puis des traitements associés en cas d'insuffisance d'efficacité. Le groupe 3 recevait une association thérapeutique comme dans l'étude COBRA et le groupe 4, une association de MTX et d'infliximab.

Dans cette étude, le critère de jugement était l'obtention ou non d'un DAS44 < 2,4 (évaluation trimestrielle). En cas d'absence de faible niveau d'activité, les médecins passaient au palier stratégique supérieur.

A 1 an, 32 % des patients sont en rémission DAS44 et ce quel que soit le bras. Par contre, la progression radiographique était significativement inférieure dans les groupes 3 et 4 par rapport aux groupes monothérapies avec 87 et 93 % des patients sans progression radiographique significative versus 67 et 73 % dans les bras initialement MTX monothérapie.

A 2 ans, le pourcentage de patients en rémission est de 42 %. A 3 ans, les auteurs ne constatent pas de différence significative concernant la progression structurale ou le profil de tolérance. A 4 ans, les résultats cliniques sont comparables dans les 4 groupes et notamment sur le plan fonctionnel (réduction moyenne du HAQ de -0,8 / p = 0,64). La progression radiographique moyenne à 4 ans est de 6 dans le bras MTX monothérapie, 6,6 dans le bras MTX combinaison, 3 dans le bras COBRA et 2,6 dans le bras MTX + infliximab (p = 0,005 versus groupes 1 et 2). 13 % des patients sont en rémission sans traitement. L'analyse multivariée montre l'association avec l'absence d'anticorps anti-CCP, le sexe masculin et une durée plus courte des symptômes à l'inclusion (mais pas d'association en fonction du type de stratégie thérapeutique initiale).

Les bras 1 et 2 de l'étude BeSt reposaient sur l'utilisation première du MTX en monothérapie avec augmentation progressive de posologies. L'étude intitulée CAMERA a parfaitement illustré le bénéfice de l'utilisation précoce et optimale du MTX. Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, réalisée chez des malades ayant une PR récente (évoluant depuis moins de 1 an) et naïve de MTX. 151 patients ont fait l'objet d'un traitement dit intensif avec suivi mensuel et majoration du MTX de 5 mg/semaine selon l'évolution et à l'aide d'un programme informatique. 148 ont été traités par MTX mais l'augmentation s'est faite en moyenne tous les 3 mois sans directive particulière auprès des prescripteurs. La posologie initiale était de 7,5 mg/s. La posologie maximale de 30 mg/semaine était ainsi atteinte en 18 semaines en moyenne dans le bras dit intensif contre 52 semaines dans le bras dit routine. Le critère principal de l'étude est le pourcentage de patients en rémission depuis au moins 6 mois à 2 ans. Le taux de rémission à 2 ans est ainsi de 51 % dans le bras intensif versus 39 % dans le bras routine (p = 0,04). A 1 an, la différence était encore plus nette avec 35 % de patients en rémission dans le bras intensif versus 14 % dans le bras routine (p < 0,001). La 1ère rémission est observée après 10,4 mois versus 14,3 (p < 0,001). La dose moyenne de MTX chez les completers étant de 16,1 (14,8 – 17,3) dans le bras intensif versus 14,0 (13,1 – 14,8) dans le bras routine (p = 0,008). Le bénéfice de cette stratégie intensive initiale a été récemment présenté au congrès EULAR 2010 avec un recul de 5 ans.

Des effets du même type ont été obtenus avec l'utilisation des anti-TNF dans la PR débutante avec les 3 anti-TNF actuellement commercialisés (30, 74, 81). Si l'efficacité clinique des anti-TNF a paru surtout supérieure par rapport au MTX dans les premiers mois de traitement les anti-TNF ont montré leur capacité à significativement bloquer de manière plus importante la progression radiographique par rapport au MTX que ce soit lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie ou en association MTX. De plus, l'association anti-TNF-MTX dans la PR débutante est significativement supérieure sur les données cliniques comme sur les données radiographiques au MTX mais également à l'anti-TNF en monothérapie.

Une méta-analyse très récente a confirmé le bénéfice des stratégies dites d'intensification thérapeutique.

1-4 Quelle stratégie à l'échelon individuel ?

Il ne semble pas raisonnable d'envisager chez tout patient débutant une polyarthrite chronique de proposer un traitement par association thérapeutique ou par biothérapie, puisque l'on sait qu'un certain nombre de ces polyarthrites (indifférenciée ou PR) évolueront de façon bénigne, avec absence de progression radiographique dans environ la moitié des cas, à 2 ans et demi (119) et dans environ 25 % des cas à 5 ans (120).

Il est nécessaire, compte tenu de la démarche diagnostique, d'essayer d'identifier précocement les patients ayant un risque d'évolution vers une PR sévère, en fonction des facteurs pronostiques vus (notion de RRP ou RPP). Cependant, il semble logique encore aujourd'hui, de commencer le traitement, sauf dans le cas de PR très sévères qui peuvent justifier un traitement très agressif d'emblée, par une monothérapie comportant généralement du MTX ou comme alternative, du léflunomide, voire de la sulfasalazine.

Cette notion d'introduction précoce du MTX en monothérapie constitue ainsi les recommandations n° 3, 4 et 5 des récentes recommandations EULAR 2010.

En revanche, d'une part, les corticoïdes sont justifiés dans les premiers mois de la maladie en association à ce traitement de fond si le niveau d'activité et le potentiel de sévérité le justifient et d'autre part, un contrôle très étroit de l'activité clinique est indispensable sur des paramètres objectifs que sont le nombre d'articulations gonflées et le nombre d'articulations douloureuses, la VS, la CRP et l'indice DAS. Une réévaluation complète est nécessaire à 3 mois et s'il n'y a pas de réponse clinique suffisante, proche de l'état de rémission ou s'il existe de nouveaux signes de gravité, un traitement plus agressif par association thérapeutique ou par biothérapie doit être envisagé (121).

Ainsi l'étude TICORA a bien démontré l'utilité d'adapter le traitement par un « monitoring » très étroit de l'activité de la maladie dans la PR débutante (118). Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement de fond de routine en fonction de l'avis du médecin traitant, soit un traitement intensif avec un contrôle étroit et mensuel de l'activité clinique. Si l'activité clinique n'était pas suffisamment réduite (DAS44 < 2.4), les traitements étaient augmentés et notamment les patients recevaient des associations thérapeutiques. Dans cette étude de stratégie, le traitement intensif comportant des associations thérapeutiques apportait une efficacité significativement meilleure à tous les contrôles et jusqu'à 18 mois : 4,65 % des patients du groupe intensif obtenant une rémission EULAR versus 16 % dans le bras routine. La progression radiographique était également inférieure dans le groupe traitement intensif à 18 mois avec une variation du score total de Sharp de 4,5 versus 8,5 dans le bras routine ($p < 0,02$). Les résultats à 5 ans ne permettent plus de retrouver de différence significative en termes de rémission EULAR mais la différence reste statistiquement significative en termes de DAS28 moyen : 2,1 dans le groupe intensif versus 2,8 dans le groupe routine ($p = 0,017$).

De même, un contrôle de l'évolution radiographique dans une PR débutante à 6 mois et à 1 an est nécessaire et une progression radiographique devra là-aussi faire réviser la stratégie thérapeutique, qui ne doit jamais être figée et qui doit toujours avoir comme objectifs la rémission clinique et la prévention de la dégradation articulaire.

En conclusion, la stratégie thérapeutique actuelle dans la PR débutante est basée sur une évaluation précise de l'activité et de la sévérité de la maladie, sur la nécessité d'une prise en charge extrêmement précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie, soit un contrôle régulier de l'activité de la PR fondé sur des indices objectifs de l'activité clinique et de la progression radiographique permettant d'adapter rapidement la stratégie et de proposer des traitements « intensifs » si l'évolution n'est pas rapidement favorable (94). Il est intéressant de mentionner les résultats observés à partir de la cohorte française ESPOIR : les auteurs ont évalué au cours des 6 premiers mois de suivi l'application ou non des 3 premières recommandations de l'EULAR 2007, à savoir l'initiation précoce d'un traitement de fond, le recours précoce au MTX et la stratégie d'adaptation thérapeutique avec pour objectif la rémission. 782 patients ont pu être analysés. Pour 178 d'entre eux (22,3 %), les auteurs ont considéré que le traitement avait été en conformité avec les 3 recommandations sus-mentionnées. En l'absence

de suivi des recommandations, il apparaît un risque de progression radiographique à 1 an x 2 : odds-ratio (apparition d'au moins une nouvelle érosion) = 2,04 (1,09 – 3,8). De même en termes de HAQ ≥ 1 à 2 ans, le risque paraît doublé en l'absence de suivi des recommandations : OR = 2,12 (1,05 – 4,29).

2) PR établie.

A ce stade, la stratégie thérapeutique devra être individuelle et pourra associer les différents moyens thérapeutiques que nous avons vus. Cette stratégie sera basée sur le niveau d'activité clinique et biologique de la PR à un moment donné, sur la sévérité de la maladie évaluée sur les clichés radiographiques, les capacités fonctionnelles, les indices de la qualité de vie et les manifestations extra articulaires, et sur le patient en fonction de son âge, son état psychologique et ses comorbidités (celles-ci pourront par exemple contre-indiquer l'un ou l'autre des traitements que nous avons vus). Les objectifs thérapeutiques dans une PR en phase d'état et retenus dans le cadre du référentiel HAS 2007 sont d'obtenir :

- un faible niveau d'activité de la maladie (par exemple un score de DAS28 < 3,2), stable dans le temps et si possible une rémission clinique (tel un score de DAS28 < 2,6) stable dans le temps.
- la prévention et le contrôle des lésions structurales (absence de progression des lésions radiologiques existantes ou absence de survenue de nouvelles lésions).
- le contrôle de la douleur, l'amélioration ou la stabilisation du handicap fonctionnel, la limitation des conséquences psycho-sociales et la préservation de la qualité de vie du patient et de l'espérance de vie.
- tout en limitant l'effet délétère des traitements.

D'une manière générale, une surveillance régulière clinique, biologique et radiographique en fonction de chaque potentiel évolutif sera indispensable pour poser au mieux les indications thérapeutiques. Une étude multicentrique, contrôlée, randomisée a très récemment évalué l'efficacité sur l'activité de la maladie d'un suivi standardisé avec recours au DAS 28 comparativement à une prise en charge dite conventionnelle. 205 patients ont été inclus, dont 179 avec évaluation régulière par le DAS et 179 pris en charge de façon « habituelle ». La PR évolue en moyenne depuis 6 à 7 ans. Après 24 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec DAS 28 ≤ 3,2 est de 31 % dans le bras dit « DAS » versus 16 % dans le bras conventionnel (p = 0,028). Un plus grand nombre de modifications thérapeutiques a été noté dans le groupe dit « DAS » (20 % de modifications versus 9 % / p = 0,013).

Les formes avec manifestations extraarticulaires viscérales ou avec vascularites justifieront souvent l'emploi comme dans les maladies systémiques d'une corticothérapie générale à fortes doses et parfois d'immunosuppresseurs.

3) Prise en charge des comorbidités

On sait qu'il existe dans la PR une surmorbi- mortalité d'origine cardiovasculaire. La PR apparaît aujourd'hui comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant des facteurs de risque conventionnels et au-delà notamment de l'intoxication tabagique particulièrement fréquente. La détection et la gestion des principales comorbidités rencontrées chez les sujets ayant une PR a fait l'objet en 2010 de l'élaboration de recommandations sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie. Ces recommandations seront présentées dans le cadre du congrès français en fin d'année 2010. En ce qui concerne plus spécifiquement le risque cardiovasculaire, des recommandations ont été établies sous l'égide de l'EULAR et publiées début 2010.

Si le tabac constitue aujourd'hui un facteur environnemental associé au développement de PR avec facteur rhumatoïde et/ou ACPA, des travaux particulièrement récents ont montré qu'il pouvait y avoir une incidence en termes de moins bonne réponse thérapeutique qu'il s'agisse du MTX voire des agents biologiques anti-TNF.

L'arrêt de l'intoxication tabagique doit ainsi et à de nombreux titres faire partie aujourd'hui de la stratégie thérapeutique de prise en charge globale du patient.

IV – LES RECOMMANDATIONS EULAR 2010

Les recommandations EULAR concernant le traitement de la PR ont été publiées dans le numéro de Juin de la revue Annals of the Rheumatic Disease. Ces recommandations reposent sur une analyse de la littérature conduites jusqu'à mi 2009 et l'avis d'experts en l'occurrence 25 rhumatologue, 2 patients, un infectiologue et un économiste de santé. La littérature a été analysée par 5 fellow : les 5 domaines sélectionnés étant les traitements de fond (monothérapies et combinaisons), la corticothérapie (seule ou associée aux traitements de fond), les biomédicaments, les stratégies thérapeutiques et les aspects médico-économiques. Ces recommandations ont été finalisées au mois de Juin 2009. Trois principes généraux précèdent les 15 recommandations spécifiques (Tableau 11). La figure 5 illustre l'algorithme général de prise en charge.

Tableau 1 : Recommandations EULAR concernant le management de la corticothérapie par voie générale au cours des affections rhumatologiques

1ère recommandation :

Les risques iatrogènes des glucocorticoïdes devraient être pris en considération et discutés avec le patient avant l'initiation thérapeutique (niveau d'évidence :IV).

Ce conseil devrait être renforcé par l'attribution d'une information adaptée concernant la prise en charge de la corticothérapie (IV). Si une corticothérapie est envisagée au long cours, il est proposé de remettre à chaque patient une carte mentionnant le traitement corticoïdes, précisant notamment la date de début du traitement, la posologie initiale, la réduction possible de doses et le traitement d'entretien (IV).

2ème recommandation :

La posologie initiale, le schéma de réduction et la posologie d'entretien sont fonction de la maladie rhumatologique sous-jacente, du niveau d'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse individuelle du patient.

La répartition du traitement est importante, respectant notamment le rythme circadien à la fois de la maladie et du cycle naturel des corticoïdes (1a – III).

3ème recommandation :

Quant une corticothérapie est envisagée, les comorbidités et les facteurs de risque concernant les principaux effets indésirables devraient être évalués et si nécessaire traités ; en particulier l'hypertension artérielle, le diabète, un ulcère digestif, une fracture récente, la présence d'une cataracte ou d'un glaucome, la présence d'infections notamment chroniques, d'une dyslipidémie et la coprescription éventuelle avec un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (IV).

4ème recommandation :

En cas de traitement prolongé, la posologie de glucocorticoïdes devrait être la posologie dite minimale efficace et la corticothérapie devrait être réduite en cas de rémission ou faible activité de la maladie ; la justification d'un traitement au long cours devrait être régulièrement réévaluée (IV).

5ème recommandation :

Sous traitement, les patients devraient être surveillés et notamment : le poids, la tension artérielle, la présence d'oedèmes périphériques, la recherche d'une insuffisance cardiaque, les marqueurs sériques lipidiques, glycémie / glycosurie et pression oculaire en fonction notamment des facteurs de risque individuels, de la dose et durée du traitement corticoïde (IV).

6ème recommandation :

Si un patient débute une corticothérapie avec une dose de prednisone ≥ 7,5 mg/j et pour une durée > 3 mois, alors devrait être proposée une supplémentation vitaminocalcique (1a). Un traitement antirésorptif par bisphosphonates destiné à réduire le risque d'ostéoporose cortico-induite devrait être envisagé en fonction des facteurs de risque incluant la mesure de la densité minérale osseuse (1b – III). La conduite à tenir générale est illustrée par l'algorithme suivant :

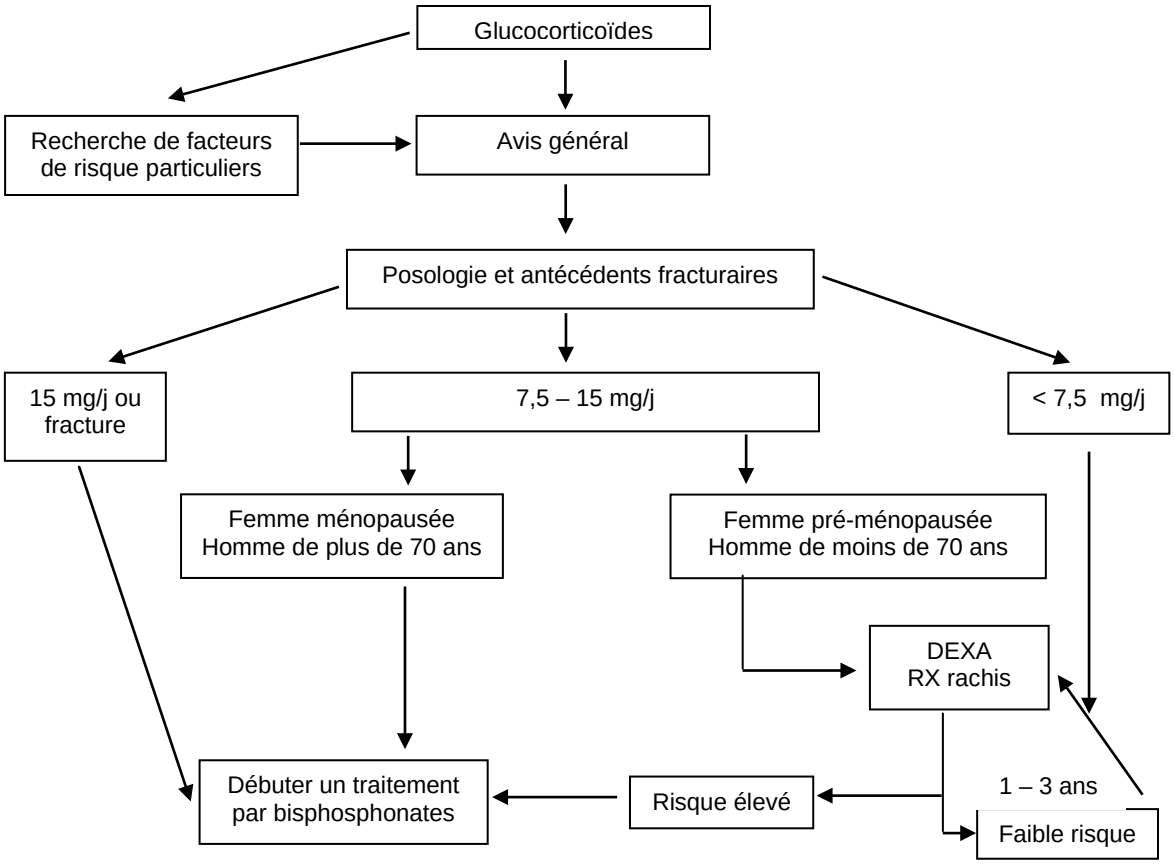

Glucocorticoïdes
Recherche de facteurs de risque particuliers
Avis général
Posologie et antécédents fracturaires
15 mg/j ou fracture
7,5 – 15 mg/j
< 7,5 mg/j
Femme ménopausée Homme de plus de 70 ans
Femme pré-ménopausée Homme de moins de 70 ans
DEXA RX rachis
Débuter un traitement par bisphosphonates
Risque élevé
1 – 3 ans
Faible risque

Tableau 2 : Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la PR selon l'American College of Rheumatology (ACR) (14)

Diminution durant l'étude d'au moins 20% du :

1) Nombre d'articulations douloureuses ET

2) Nombre d'articulations tuméfiées ET

3) Au moins 3 des 5 paramètres suivants :

A/ la douleur (EVA)

B/ l'impact fonctionnel (HAQ…)

C/ l'appréciation globale du patient (EVA, Echelle de Lickert…)

D/ l'appréciation globale du médecin (EVA, Echelle de Lickert…)

E/ le syndrome inflammatoire biologique

Tableau 3 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance (2).

Traitement de fond	Nom commercial	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
Méthotrexate	Méthotrexate® Ledertrexate® Novatrex® Metoject® Imeth®	Nausées, vomissements Toux, dyspnée Fièvre. Anomalies hépatiques Anomalies hématologiques	Hémogramme avec plaquettes Transaminases Créatininémie Albuminémie	30 jours*
Léflunomide	Arava®	Diarrhée, anomalies hépatiques, hyper tension artérielle	Pression artérielle Hémogramme avec plaquettes Transaminases	15 jours x6 mois puis tous les 2 mois
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Digestifs, éruptions Leucopénie	Hémogramme avec plaquettes Transaminases	30 jours
Antipaludéens	Plaquenil® Nivaquine®	Oculaire Prurit Vertiges Troubles digestifs	Contrôle ophtalmologique	1 fois/an
Sels d'or	Allochrysine®	Prurit, érythème Stomatite (aphtes buccaux)	Recherche de protéinurie Hémogramme avec plaquettes	30 jours
	Ridauran®	idem + diarrhée	idem	idem
Thiolés	Trolovol® Acadione®	Stomatite Troubles du goût Prurit Erythème Induction de mal. auto-immunes	Albumine urinaire Hémogramme avec plaquettes	30 jours
Ciclosporine	Sandimun® Neoral®	Hypertension artérielle Toxicité rénale Hypertrichose	Créatininémie	15 jours au début puis tous les 20 jours

*Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, un contrôle de l'hémogramme avec plaquettes est recommandé tous les 8 jours pendant les 3 premiers mois du traitement.

Tableau 4 : Principaux effets secondaires du MTX (chiffres moyens extraits de la littérature).

Effet secondaire	Fréquence (%)	Nécessitant l'arrêt du MTX (%)
Digestifs	17,8-62	4,3
Stomatite	5-30	rarement
Hépatique :		
- ↑ transaminases	12,7-48	5
- fibrose	?	
- cirrhose	?	
Hématologiques	3-25	7,4
Pulmonaires	2,2-7,7	12,4
Infections	4,6-11,6	8,8
Manifestations extraarticulaires		
- nodulose	5,8-11	rarement
Cutanées et phanères		
- rash	1 à 10	?
- alopécie	1 à 2	?
Divers	10	4,4

Tableau 5 : Quelques interactions médicamenteuses du MTX à faible dose (2,3).

Absorption intestinale ↓	Liaison protéique ↓	Elimination rénale ↓	Transport intracellulaire	Autres mécanismes
Antibiotiques non absorbés	Salicylés	Salicylés	Cortocoïdes	↓ Activité MTX
Pullulation microbienne Folates Malabsorption	Phénylbutazone ? Sulfonamide Diphenylhydantoïne	Probénécide Pénicilline Aminoglucosides	Folates ↓ Antimitotiques Céphalotine	Allopurinol Fluoro-uracile Triamtérène
Alcalinisants	Probénécide Anxiolytiques	Amphotéricine Acidifiants	——————— Insuline	
	Barbituriques	Cisplatine	Dipyridamole ↑	
		Colchicine	Antimitotiques	

Tableau 6 :
Les différents traitements anti-TNF actuels

Anticorps monoclonaux	Récepteurs solubles
Infliximab (Remicade®) Adalumimab (Humira®) Certoluzimab Pegol (Cimzia®) Golimumab* (Simponi®)	TNF p 75 - IgG1 Etanercept (Enbrel®) (TNF p 55r - IgG1) (PEGs TNR-RI (p55))

Tableau 7 : Critères d'instauration d'un traitement par anti-TNFα (HAS-2007)

Pour instaurer un traitement anti-TNFα dans la PR, le diagnostic doit être certain, la PR doit être active ou évolutive, réfractaire à au moins un traitement de fond classique, et les contre-indications doivent être respectées :

- le diagnostic de PR doit être certain, répondant aux critères de l'ACR 1987 et affirmé par un médecin spécialisé en rhumatologie ;
- la PR doit être active ou évolutive (grade A). L'activité inflammatoire est affirmée par un médecin spécialisé en rhumatologie et doit être persistante depuis au moins 1 mois. Elle est:
  - soit « très active » (DAS 28 > 5,1)
  - soit « active » (DAS 28 > 3,2) et associée à une corticodépendance. Il n'y a pas de critères unanimement reconnus pour définir une corticodépendance. Il est proposé de la définir comme une impossibilité de diminuer la posologie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone sans réactivation de la maladie ;
- la PR doit également comporter des signes objectifs d'activité inflammatoire :
  - soit cliniques (synovites)
  - soit biologiques (élévation de la VS ou de la CRP)
- la PR doit être évolutive :
  - soit PR active comme défini précédemment
  - soit PR ayant une progression structurale définie par l'apparition ou l'aggravation de lésions radiographiques à 2 examens successifs ;
- la PR doit être en échec à au moins un traitement de fond classique :
  - la PR doit, dans la majorité des cas, avoir eu un échec ou une réponse insuffisante au méthotrexate maintenu pendant au moins 3 mois à la dose maximale tolérée sans dépasser habituellement 25 mg par semaine ;
  - en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate, la PR doit avoir eu un échec ou une insuffisance de réponse à un autre traitement de fond classique ayant montré une efficacité structurale (tel que le léflunomide ou la sulfasalazine) maintenu pendant au moins 3 mois à doses maximales tolérées, sans dépasser 20 mg par jour pour le léflunomide et 3 g par jour pour la sulfasalazine.

Dans certains cas, les anti-TNFα peuvent être néanmoins proposés en 1ère intention chez des patients atteints de PR n'ayant jamais reçu de traitement de fond classique et ayant une maladie très évolutive, avec notamment une atteinte structurale radiographique précoce (grade A).

Tableau 8

Contre-indications (absolues ou relatives) à l'utilisation des traitements anti-TNF.

- Infections évolutives.
- Infections chroniques.
- Antécédents récents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée.
- Pathologie prédisposant aux infections (diabète non équilibré...).
- Néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans).
- Insuffisance cardiaque congestive (stades III et IV)
- Maladies démyélinisantes - Névrite optique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse, allaitement

Tableau 9: Critères de classification ACR/EULAR 2010 : pondération finale

	Score
Critères d'éligibilité :	
Avoir au moins 1 articulation avec synovite clinique (gonflement) En l'absence de tout autre diagnostic Un score ≥ 6 est requis pour retenir le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde définie	
A. Atteinte articulaire	
1 grosse articulation	0
2 – 10 grosses articulations	1
1 – 3 petites articulations (avec ou sans grosses articulations touchées)	2
4 – 10 petites articulations (avec ou sans grosses articulations touchées)	3
> 10 articulations (dont au moins 1 petite articulation)	5
B. Sérologie (au moins 1 test réalisé)	
FR négatif et ACPA négatif	0
Faible positivité (FR ou ACPA)	2
Forte positivité (FR ou ACPA)	3
C. Syndrome inflammatoire (au moins 1 test réalisé	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1
D. Durée des symptômes	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

Tableau 10 : Recommandations EULAR concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire (CV) au cours de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques

Recommandation 1 : La PR doit être considérée comme une affection associée à un risque élevé d'affections cardiovasculaires. Ceci peut aussi s'appliquer à la SpA et au rhumatisme psoriasique bien que le niveau d'évidence soit moindre. L'augmentation du risque CV apparaît secondaire à la fois à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque CV traditionnels et à l'importance de la maladie inflammatoire.

Recommandation 2 : Un contrôle adéquat de l'activité de la maladie est nécessaire afin de réduire le risque CV.

Recommandation 3 : L'évaluation du risque CV, en fonction des directives nationales est recommandée pour tous les patients ayant une PR et devrait être considérée annuellement pour tous les patients avec SpA et rhumatisme psoriasique. Cette évaluation du risque devrait être répétée lorsqu'on envisage un changement de traitement antirhumatismal.

Recommandation n° 4 : Les modèles de prédiction du risque CV devraient être adaptés pour les patients ayant une PR en incluant un facteur de multiplication de 1,5. Ce facteur de multiplication devrait être proposé aux patients avec PR vérifiant au moins 2 des 3 critères suivants :

- Durée d'évolution de la maladie de plus de 10 ans
- Présence de facteurs rhumatoïdes ou anticorps anti-CCP
- Présence de manifestations extraarticulaires

Recommandation n° 5 : Le ratio cholestérol total/cholestérol HDL devrait être utilisé en cas de recours au modèle de prédiction SCORE.

Recommandation n° 6 : Les stratégies d'intervention devraient être mises en place en conformité avec les directives nationales.

Recommandation n° 7 : Les statines, inhibiteurs de l'ACE et/ou inhibiteurs de l'AT-2 sont les options thérapeutiques à préférer.

Recommandation n° 8 : Le rôle des coxibs et de la plupart des AINS dans le risque CV n'est pas clairement établi et nécessite des investigations complémentaires. Néanmoins, il est souhaitable d'être particulièrement prudent lors de leur prescription et notamment chez les sujets ayant une affection CV documentée ou en présence de facteurs de risque CV.

Recommandation n° 9 : Recours à la posologie minimale pour les corticostéroïdes.

Recommandation n° 10 : Préconiser l'arrêt du tabac

Peters MJL et coll. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010:69:325-31.

Tableau 11 : Traitement de la PR – Recommandations EULAR 2010

Recommandation n° 1

« L'initiation d'un traitement de fond (DMARDs) devrait être la plus précoce possible, une fois le diagnostic de PR retenu »

Recommandation n° 2 :

« Le traitement devrait avoir pour objectif d'obtenir le plus rapidement possible la rémission ou un faible niveau d'activité ; tant que cet objectif n'a pas été atteint, le traitement devrait être régulièrement étroitement évalué et ajusté (dans les 1 à 3 mois) »

Recommandation n° 3 :

« Le MTX devrait faire partie de la stratégie thérapeutique initial des patients ayant une PR active »

Recommandation n° 4 :

« Lorsque le MTX est contre-indiqué (ou mal toléré), les autres traitements de fond suivant pourraient être utilisés dans la stratégie thérapeutique initiale : léflunomide, sulfasalazine ou sels d'or injectables »

Recommandation n° 5 :

« Chez les sujets DMARDs naïfs, quel que soit le recours ou non aux corticoïdes, il est conseillé d'utiliser en première intention un DMARD en monothérapie, plutôt qu'en association »

Recommandation n° 6 :

« L'adjonction d'une corticothérapie, à dose faible ou modérée, chez un patient traité par DMARD en monothérapie (voire en association à d'autres DMARDs) confère un bénéfice à court terme, mais elle devrait être rapidement réduite et interrompue selon l'évolution clinique »

Recommandation n° 7 :

« Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu grâce à la stratégie de première ligne, l'adjonction d'une biothérapie devrait être envisagée pour les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic ; en leur absence le changement pour un autre DMARD pourrait être considéré »

Recommandation n° 8 :

« Chez les patients en échec au MTX et/ou autres DMARDs, en association ou non aux corticoïdes, une biothérapie pourrait être initiée ; les pratiques actuelles conduiraient à proposer un agent anti-TNFα et qui devrait être associé au MTX »

Recommandation n° 9 :

« Les patients en échec à un premier anti-TNFα pourraient être traités par un autre anti-TNFα, l'abatacept, le RTX ou le TCZ »

Recommandation n° 10 :

« En cas de PR sévère, réfractaire, ou des contre-indications aux biothérapies, ou DMARDs « classiques », peuvent être envisagés en monothérapie ou combinaison : l'azathioprine, la ciclosporine (ou exceptionnellement le cyclophosphamide) »

Recommandation n° 11 :

« Les stratégies d'intensification médicamenteuses devraient être envisagées pour tous les patients ; bien qu'elles soient plus efficaces chez les sujets ayant des facteurs de mauvais pronostic »

Recommandation n° 12 :

« Chez un patient en rémission prolongée, après arrêt des corticoïdes, la réduction du traitement biologique peut être envisagée, en particulier chez les patients traités en association avec un DMARD »

Recommandation n° 13 :

« En cas de rémission très prolongée, l'arrêt progressif de tout traitement de fond pourrait être envisagé ; décision en concertation avec le patient lui-même »

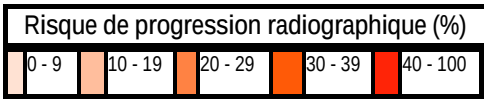
Recommandation n° 14 :

« Les patients DMARD naïfs ayant des facteurs de mauvais pronostic, pourraient faire l'objet d'emblée d'une association MTX + biothérapie »

Recommandation n° 15 :

« … Lors de tout ajustement thérapeutique, à côté de l'activité de la maladie dont l'importance de la progression ou non sur le plan structural, devraient être pris en compte des facteurs comme les comorbidités et le profil de tolérance des traitements »

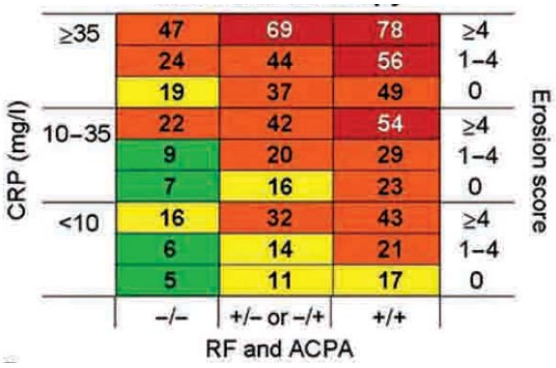
Figure 2



				CRP (mg/dL)					
	23	28	33	**≥ 3**	37	43	49		
	11	14	17	0,6 – 3	19	24	29	> 17	
	5	6	8	< 0,6	9	11	14		
MTX	21	25	31	**≥ 3**	34	40	47		Score
Mono.	10	12	16	0,6 – 3	18	22	27	10 – 17	Articulaire
	4	6	7	< 0,6	8	10	13		(28)
	19	24	29	**≥ 3**	32	38	44		
	9	11	14	0,6 – 3	16	20	25	< 10	
	4	5	6	< 0,6	7	10	12		
	< 80	80-200	> 200	FR (U/dL)	< 80	80-200	> 200		
	5	6	8	**≥ 3**	10	12	15		
	4	5	6	0,6 – 3	7	9	11	➢ 17	
	2	3	4	< 0,6	5	6	8		
IFX	5	5	8	**≥ 3**	8	11	14		Score
Et	3	4	5	0,6 – 3	6	8	10	10 – 17	Articulaire
MTX	2	3	4	< 0,6	4	6	7		(28)
	4	5	7	**≥ 3**	8	10	13		
	3	4	5	0,6 – 3	6	7	9	< 10	
	2	3	3	< 0,6	4	5	7		
	≥ 65 ans			CRP (mg/dL)	< 65 ans				

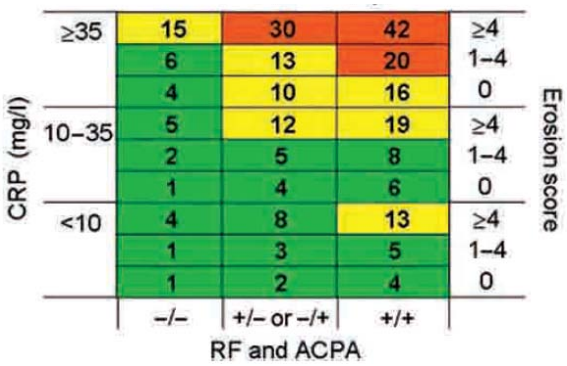
Figure 3

Monothérapie initiale



Risque de RRP (%)
- < 10
- 10-20
- 20-50
- ≥ 50

Combinaison + Prédnisone



Combinaison MTX + IFX

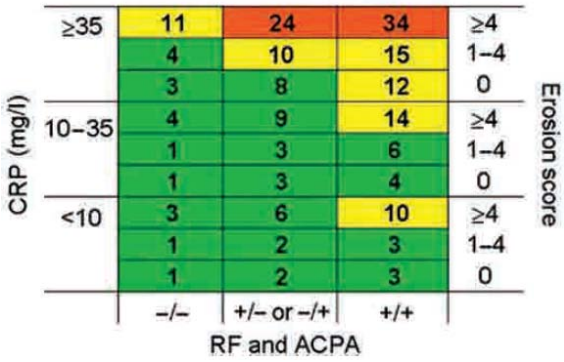
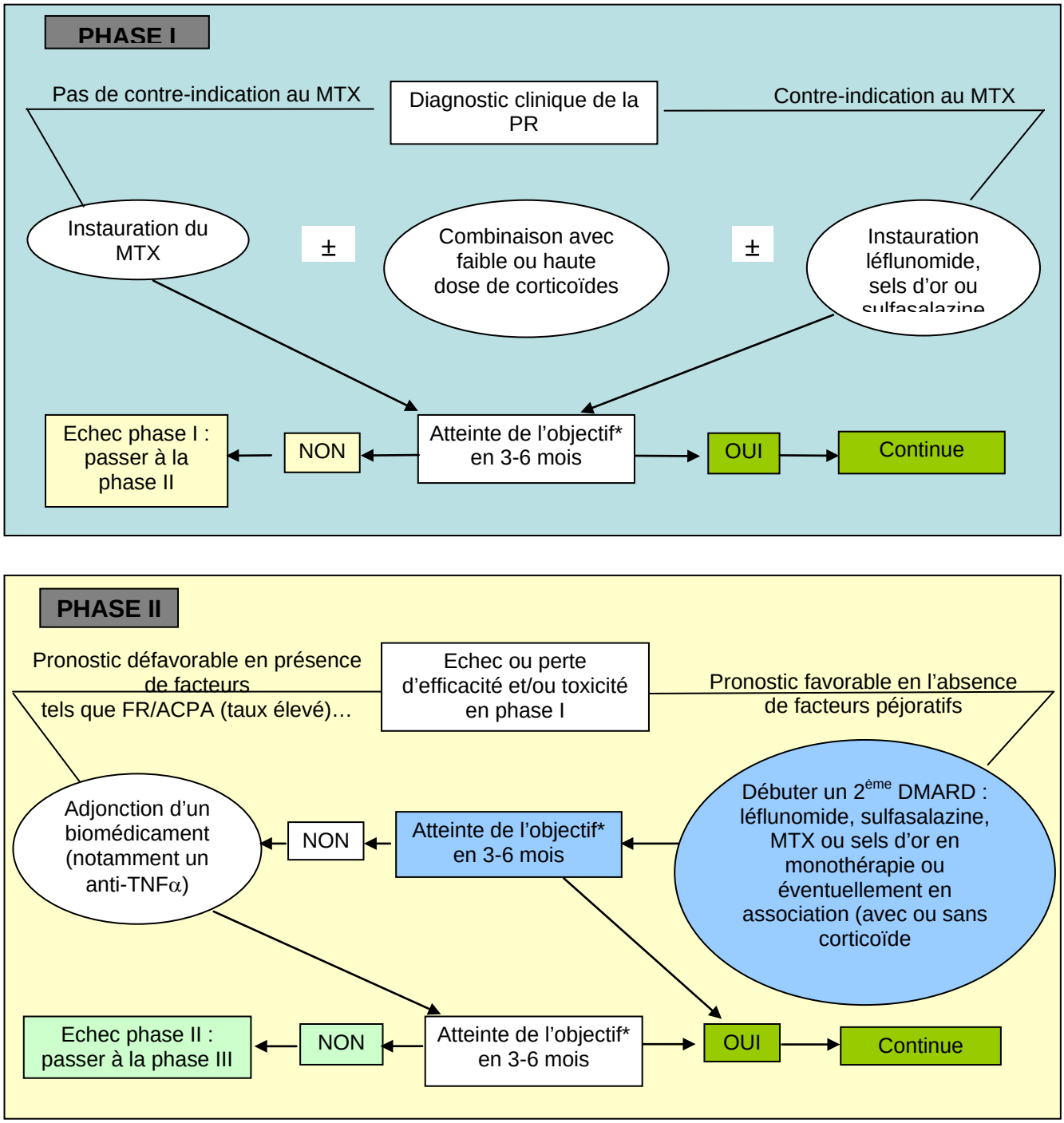
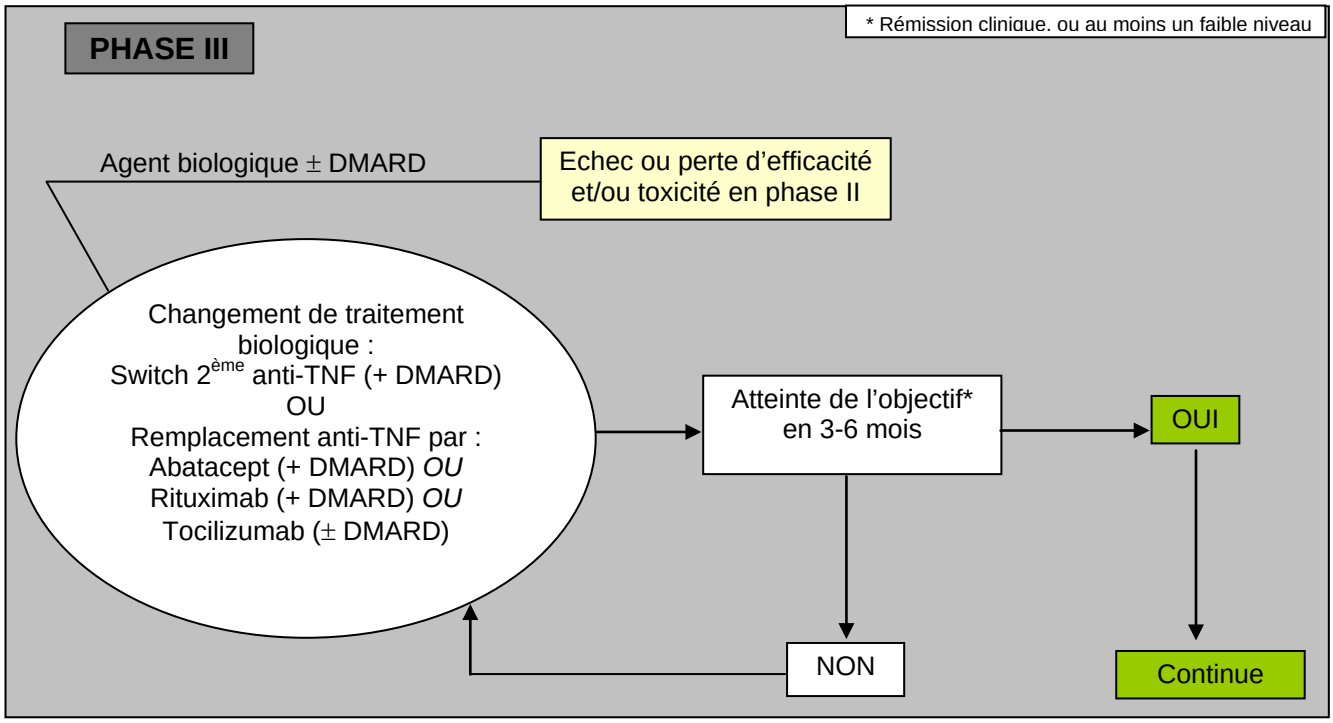


Figure 5 : Algorithme – Traitement de la PR – EULAR 2010


PHASE I
Pas de contre-indication au MTX
Diagnostic clinique de la PR
Contre-indication au MTX
Instauration du MTX
±
Combinaison avec faible ou haute dose de corticoïdes
±
Instauration léflunomide, sels d'or ou sulfasalazine
Echec phase I : passer à la phase II
NON
Atteinte de l'objectif* en 3-6 mois
OUI
Continue
PHASE II
Pronostic défavorable en présence de facteurs tels que FR/ACPA (taux élevé)…
Echec ou perte d'efficacité et/ou toxicité en phase I
Pronostic favorable en l'absence de facteurs péjoratifs
Adjonction d'un biomédicament (notamment un anti-TNFα)
NON
Atteinte de l'objectif* en 3-6 mois
Débuter un 2ème DMARD : léflunomide, sulfasalazine, MTX ou sels d'or en monothérapie ou éventuellement en association (avec ou sans corticoïde
Echec phase II : passer à la phase III
NON
Atteinte de l'objectif* en 3-6 mois
OUI
Continue


PHASE III
* Rémission clinique, ou au moins un faible niveau
Agent biologique ± DMARD
Echec ou perte d'efficacité et/ou toxicité en phase II
Changement de traitement biologique :
Switch 2ème anti-TNF (+ DMARD)
OU
Remplacement anti-TNF par :
Abatacept (+ DMARD) OU
Rituximab (+ DMARD) OU
Tocilizumab (± DMARD)
Atteinte de l'objectif* en 3-6 mois
OUI
NON
Continue

BIBLIOGRAPHIE

1) Combe B. Should patients with recent-oncet polyarthristis receive aggressive treatment? Joint Bone Spine 2004; 71:854-859.
2) Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbey ed., Paris, 2003, pp 171-272.
3) Sany J., Combe B., Jorgensen C.Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 14-220-A-20, 1997, 15 p.
4) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000;343:1520-1528.
5) Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet. 2004 ;364:665-674.
6) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005 ;352:1092-10102.
7) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005 ;352:1071-1080.
8) Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2004;351:1709-11.
9) Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness.Arthritis Rheum. 1996 ;39:1818-1825.
10) Kirwan JR and the arthritis and rheumatism council low dose glucocorticoid study group. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995 ; 333 : 142-146.
11) van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. Arthritis Rheum. 2004;51:233-238.
12) Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002;46:347-356.
13) Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2004 ;63:797-803.
14) Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatolog preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995 ; 38 : 722-735.
15) van Gestel AM, Prevoo MLL, vant'Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 34-40.
16) Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. Rheum Dis Clin N Am 2004 ; 30 :237-55.
17) Pinals RS, Masia T, Larsen RA et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981 ; 24 : 1308-1315.
18) Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol. 1996 ;35:1101-1105.
19) van der Heide A, Jacobs JWG, Bijlsman WJ, Heurkens AHM, van Booma-Frankfort C, van der Ven MJ et al. The effectiveness of early treatment with, second line é antirheumatic drugs. A randomized controlled trial. Annals Internal Medicine 1996 ; 124 : 699-706.
20) Wolde ST, Breedveld FC, Hermans J et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. Lancet 1996 ; 347 : 347-352.
21) Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. Ann Int Med 1991 ; 114 : 999-1004.
22) Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 495-505.
23) Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis Rheum 2001 ; 44 :1984-92.
24) Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995 ; 333 : 137-141.
25) Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeverberke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. Drugs 1994 ; 47 : 25-50.
26) Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Revue du Rhumatisme 2002 ; 69 (suppl.2) : 34-43.

27) Edno L., Bressolle F., Gomeni R., Bologna C., Sany J., Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. Therapy Drug Monitoring, 1995, 18, 128-134.
28) Bressolle F., Bologna C., Kinowski J.M., Sany J., Combe B.
Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients.
Annals of Rheumatic Diseases, 1998, 57, 110-113.
29) Bathon JM. Martin RW, Fleixchmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2000 ; 343 : 1586-1593.
30) Breedveld F, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R,Perez JL et al. Early treatment of Rheumatoid Arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. Arthritis Rheum 2004; 50:4096 (LBP 5).
31) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis.
Clin Exp Rheumatol. 2003 ;21(5 Suppl 31):S179-185.
32) Walker A, Funch P, Dreyer N, Tolman K, Kremer J, Alarcon G et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993 ; 36 : 329-339.
33) Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 1994 ;37:316-328.
34) Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. Blood. 2002 ;99:3909-3915.
35) Patatanian E, Thompson DF, A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. Pharmacotherapy. 2002; 22:1157-1162.
36) Combe B., Edno L., Lafforgue P., Bologna C., Bernard J.-C., P et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 421-428.
37) Bressolle F., Kinowski J.M., Morel J., Pouly B., Sany J., Combe B.
Folic acid alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients.
Journal of Rheumatology, 2000, 27, 2110-2114.
38) Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Immunopharmacology 2000 ; 47 : 273-289.
39) Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004 ; 26 : 447-459.
40) Smolen JS, Emery P, Kalden JR, at al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol Suppl 2004 ; 71:13-20.
41) Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. Ann Rheum Dis 2001 ; 60 :913-923.
42) Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 1513-1520.
43) van der Heijde D, Kalden J, Scott D, et al. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. Ann Rheum Dis 2004 ; 63 :737-739.
44) Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2003 ; 30 : 1182-1190.
45) Smolen J. Practical management of rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide. An international expert panel meeting. J Rheumatol Suppl 2004; 71: 1-12.
46) van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. J Rheumatol Suppl 2004 ; 71 : 21-24.
47) Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. Rheum Dis N Am 2004; 30: 295-309.
48) van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. Drug Saf 2004 ; 27 :345-352.
49) Perdriger A. , Combe B. Le léflunomide: mise au point sur son utilisation actuelle. La Lettre du Rhumatologue 2005 ; 312 (sous presse).
50) Kalden J, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer J et al. The use of combination of leflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 2005;32:1620-1631
51) MacConkey B, Amos RS, Butler EP et al. Salazopyrine in rheumatoid arthritis. Agent Actions 1978 ; 8 : 226-231.
52) MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In : Huskisson ED ed. Antirheumatic drugs. New York : Praeger, 1983 : 623-645.
53) van der Heijde D, van Riel P, Noverzwart E, van de Putte LB. Effects of hydroxy-chloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1990 ; 1 : 539-540.

54) Rigaudiere F, Ingster-Moati, Andres C, Verdet R, Leid J, Haymann et al. Les antipaludéens de synthèse pris au long court: rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. La Lettre du Rhumatologue 2004;302:19-23.

55) Dougados M, Amor B. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine. Rev Rhum 1986 ; 53 : 283-287.

56) Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien de l'azathioprine dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Revue du Rhumatisme 2002 ; 69(suppl.2): 84-88.

57) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 1487-1491.

58) O'Dell JR, Haire LE, Eriksson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1287-1291.

59) Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997;350:309-318.

60) Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis : a randomised trial. FinRACo trial group. Lancet 1999;353:1568-1573.

61) Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifiying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:894-898.

62) De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D, Breedveld FC, Dijkmans BAC, Hazes JMW et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: Results of the Best trial. Ann Rheum Dis 2004;63 (Suppl. 1): 58.

63) Kremer J, Genovese M, Cannon GW, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 2004 ; 31 :1521-1531.

64) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002 ; 137 :726-733.

65) Cohen S. Leflunomide as initial therapy with methotrexate (MTX) added for rheumatoid arthritis patients with active disease. (abstract. Arthritis Rheum 2002; 46 suppl: S1440.

66) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004 ;363:675-681.

67) Morel J., Miossec P., Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris 2004,218-230.

68) Sibilia J ,Wachsman D. Tumor necrosis factor α : une cible thérapeutique. Encycl Med Chir, Elsevier SAS, Paris,Appareil locomoteur, 2002 14-013-A-40, 16 p.

69) Dayer J.M. Modulation de l'arthrite inflammatoire. Rhumatologie en Europe 1999, 28, 28-31.

70) Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Ann. Rev. Med. 2000 ; 51 : 207-229.

71) Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M., Kalden J.R., Antoni C., Smolen J.S. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994, 344, 1105-1110

72) Maini R.N., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999, 354, 1932-1939.

73) Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2000 : 343 : 1594-1602.

74) St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50:3432-3443

75) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003 ;48:35-45.

76) Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol. 2003 ;30:2563-2571.

77) Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004;50:1400-1411.

78) Keystone E, Choy E, Kalden J, Klareskog L, Sany J, Smolen J, et al. CDP-870 A novel, Pegylated, humanized TNFα inhibitor is effective in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. 2001 ACR annuel meeting San Francisco 2001 Nov. 10-15, (abstract LB3).

79) Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W., Tindall E.A., Fleischmann R.M., Bulpitt M.D. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med., 1999, 130, 478-486.

80) Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatod arthritis receiving methotrexate. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 253-259.

81) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum. 2002 ; 46:1443-1450.

82) Keane J., Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, A tumor necrosis factor α neutralizing agent. N. Engl. J. Med., 2000 : 345 ; 1098-1104.

83) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al.Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. Ann Rheum Dis. 2004 ;63 Suppl 2: ii2-ii12.

84) http://afssaps.santé.fr

84 bis) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Martin-Mola E et al.Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1766-72

85) Sibilia J. Anti-TNF et risque de néoplasie “solide”. La Lettre du rhumatologue 2005; 311 (suppl): 8-10.

86) Combe B., Eliaou J.F., Daurès J.P., Meyer O., Clot J., Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 529-534.

87) Smolen J., Breedveld F.C., Burmester G.R., Combe B., Emery P., Kalden J.R.et al. Consensus statement of the introduction and access to TNF-blocking therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Annals of Rheumatic Diseases 2000, 59, 504-505.

88) Wendling D., Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. La Lettre du Rhumatologue, 2004, 299:24-31.

89) Combe B. Switching between anti-TNFα agents. What is the evidence ? Joint Bone Spine 2004 ;71 :169-171.

90) Mariette X. Emerging biological therapies in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2004 ;71:470-474.

91) Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2004 ;4:1333-1344.

92) Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med. 2003 ;349:1907-1915.

93) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. . Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350:2572-2581.

94) Fautrel B, Pham T, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le loet X et al. Place et forme de l’information et de l’éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde :établissement de recommandations et d’opinion d’experts pour la pratique courante à partir des données de la littérature. Revue du Rhumatisme, 2004 ;71(suppl.5) :S146-S155.

95) Combe B., Landewe R., Lukas C., Bolosiu H., Breedveld F., Dougados M. et al., EULAR evidence based recommendations for the management of early rheumatoid arthritis.. Annals of Rheumatic Diseases 2007

96) Newman S, Steed L, Mulligan K. Self-management interventions for chronic illness. Lancet 2004; 364: 1523-1537.

97) Combe B, Sany J. Réadaptation fonctionnelle et polyarthrite rhumatoïde. In : Sany J ed. Polyarthrite rhumatoïde. Aspects actuels et perspectives. Paris, Flammarion Médecine-Sciences : 1987 : 233-242.

98) Combe B., Wachter Ch., Sany J. Quelle éducation pour quelle polyarthrite rhumatoïde? In : Polyarthrite rhumatoïde, traitements locaux et réadaptation, L. Simon éd., Masson, Paris 1986, pp. 250-253.

99) Combe B., Krause E., Sany J. Treatment of chronic knee synovitis with arthroscopic synovectomy after failure of intra-articular injection of radionucleide. Arthritis and Rheumatism, 1989, 32, 10-14.

100) Sany J., Chiariny J.F., Sany M., Combe B. Intérêt de l'approche psychologique dans la prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde. A propos de 351 cas. Rhumatologie, 1989, 9, 287-290.

101) Panush RS, Carter RC, Katz P. Diet therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 462-471.

102) Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthritis Rheum. 2004;50:3804-3812.
103) Huizinga TWJ, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. Criteria for early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;40:1155-1159.
104) Emery P, Breedveld F C, Dougados M, Kalden J R, Schiff M H, Smolen J S. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis. 2002;61:290-297.
105) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:22-29.
106) Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis : comparison of two cohorts who received different treatment stratedies. Am J Med 2001;111:446-451.
107) Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum. Dis. 2004;63:274-279.
108) Bukhari MAS, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at 5 years: results from a large observational inception study. Arthritis Rheum 2003;48:46-53.
109) Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:906-914.
110) Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, Borg EJ, Hofman DM, van der Veen MJ ; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. Arthritis Rheum. 2003;48:1797-1807.
111) Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis : possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol 2003;21:S154-157.
112) Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-324.
113) Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. La Lettre du Rhumatologue 2001;277:3-5.
114) Combe B., Dougados M., Goupille P., Cantagrel A., Eliaou J.F., Sibilia J. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. Arthritis and Rheumatism, 2001, 44,1736-1743.
115) Visser H, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early : a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:357-365.
116) Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 ;19:137-46.
117) Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. N. Engl J Med 2000;343:1586-1593.
118) Grigor C, Capell HA, Stirling A, Mc Mahon M, Lock P et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (The TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;364:263-269.
119) Paulus Hen Oh M,Sharp JT, Gold RH, Wong WK, Park GS, Bulpitt KJ, Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Classifying structural joint damage in rheumatoid arthritis as progressive or nonprogressive using a composite definition of joint radiographic change : a preliminary proposal.Arthritis Rheum 2004;50:1083-1096.
120) Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J, Eliaou JF et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 2003;30:2344-2349.
121) Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. Clin Exp Rheumatol 2003;21 (Suppl 31):S209-S210.

Bibliographie complémentaire (Pr RM Flipo)

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson, N. Feltelius et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005;64:1421-6

Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005;64:1414-20

Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. Ann Rheum Dis 1999;58:220-5

Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2005;64:1294-8

Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rh eumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:1232-42

Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114-23

Kennedy T, McCabe C, Struthers G, Sinclair H, Chakravaty K, Bax D, Shipley M et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005;44:553-6

Lioté F, Flipo RM. Efficacité et tolérance de la minocycline dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2002 ;69 (Suppl 2) :60-4

Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A et al. Utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2005 (sous presse)

Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomised study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. Arthritis Rheum 2000;43:1809-19

van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Garcia-Lopez A, Korpela MM, Skjodt H et al. Clinical efficacy and safety of the combination of etanercept plus methotrexate and etanercept alone in the treatment of rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. The ADORE study. Ann Rheum Dis 2005;64 (Suppl III), PO 956